Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. H.-G. Lenard

Klinik und Verlauf der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Übersicht der 1977 bis 1982 in der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf behandelten Patienten

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf vorgelegt von

Michael Dasbach Klaus Fieber

1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. H.-G. Lenard

Klinik und Verlauf der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Übersicht der 1977 bis 1982 in der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf behandelten Patienten

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf vorgelegt von

Michael Dasbach Klaus Fieber

1984

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan	Prof. Dr. med. Hopf
Referent	Prof. Dr. med. Göbel
Korreferent	Prof. Dr. med. Goerz

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Grundlagen	5
1.1.	Definition der juvenilen rheumatoiden Arthritis und ihre Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatologie	5
1.2.	Häufigkeit rheumatischer Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern	12
1.3.	Sozialmedizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung der rheumatischen Erkrankungen	14
1.4.	Krankheitsbild der juvenilen rheumatoiden Arthritis und ihre Verlaufsformen	16
1.5.	Verlauf der kindlichen Erkrankung im Gegensatz zu der Erkrankung beim Erwachsenen	21
1.6.	Ätiologie und Pathogenese der juvenilen rheumatoiden Arthritis	23
1.7.	Ist die Prognose bei Kindern anders als bei Erwachsenen?	26
1.8.	Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis	28
2.	Aufgabenstellung für die Untersuchung der eigenen Patienten	34
3.	Eigene Untersuchungen	36
3.1.	Untersuchungsgut	36
3.2.	Methodik	38
3.3.	Untersuchungsergebnisse	38
3.3.1.	Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis und Geschlechtsrelation	39
3.3.2.	Allgemeine Ergebnisse	39
3.3.2.1.	Alter der Patienten	39
3.3.2.2.	Krankheitsdynamik bei Beginn der Erkrankung	44
3.3.2.3.	Heredität	44
3.3.3.	Gelenksymptomatik	47
3.3.3.1.	Befallene Gelenke bei den einzelnen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA)	47
3.3.3.2.	Häufigkeit des Befalls einzelner Gelenke bei den fünf Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis	49
3.3.3.3.	Anzahl der im Verlauf der Erkrankung befallenen Gelenke bei juveniler rheumatoider Arthritis	51
3.3.3.4.	Gelenkbefall bei Erkrankungsbeginn	52

		Seite
3.3.4.	Extraartikuläre Symptomatik	53
3.3.5.	Pathologische Laborbefunde bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis	62
3.3.5.1.	Blutbildveränderungen bei juveniler rheumatoider Arthritis	63
3.3.5.2.	Weitere Entzündungsparameter bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis	68
3.3.5.3.	Serologische Befunde bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis	74
3.3.6.	Therapiekonzeption	76
3.3.6.1.	Therapie bei der systemischen Verlaufsform (I) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	76
3.3.6.2.	Therapie bei der seronegativen polyarthritischen Verlaufsform (II) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	78
3.3.6.3.	Therapie bei der seropositiven polyarthritischen Verlaufsform (III) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	79
3.3.6.4.	Therapie bei der frühen mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform (IV) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	80
3.3.6.5.	Therapie bei der späten mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform (V) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	82
3.3.7.	Therapieergebnisse bei den Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis dieser Studie	84
3.3.7.1.	Therapieergebnisse bei der viszeralen Verlaufsform (I) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	84
3.3.7.2.	Therapieergebnisse bei der seronegativen polyarthritischen Verlaufsform (II) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	86
3.3.7.3.	Therapieergebnisse bei der seropositiven polyarthritischen Verlaufsform (III) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	87
3.3.7.4.	Therapieergebnisse bei der frühen mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform (IV) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	87

		Seite
3.3.7.5.	Therapieergebnisse bei der späten mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform (V) der juvenilen rheumatoiden Arthritis	88
4.	Diskussion	89
5.	Zusammenfassung	113
6.	Literaturverzeichnis	116
7.	Anhang	126

1. Grundlagen

1.1. Definition der juvenilen rheumatoiden Arthritis und ihre Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatologie

Als juvenile rheumatoide Arthritis (JRA) wird eine systemische Erkrankung des Gefäß-Bindegewebsapparates unbekannter Ätiologie bei Kindern und Jugendlichen bis zum 16. Lebensjahr bezeichnet, die durch eine chronische, mono-, oligo- oder polyartikuläre Gelenkentzündung gekennzeichnet und eventuell von Allgemeinsymptomen (systemischen Manifestationen) begleitet ist (22;26:33).

Die Gelenkentzündung ist durch eine unspezifische, entzündliche Synovitis bedingt, die auch Schleimbeutel und Sehnenscheiden befällt und exsudative, destruierende sowie überschießende, proliferativ - reparative Veränderungen des intra- und periartikulären Gewebes hervorruft (64). In den meisten Fällen ist ein Gelenkerguß vorhanden mit pathologischer Zusammensetzung der Synovia. Da es sich bei der JRA um eine Systemerkrankung mesenchymalen Gewebes handelt, können prinzipiell mesenchymale Strukturen im gesamten Organismus an der Erkrankung beteiligt sein. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist immer noch weitgehend unbekannt.

Vor allem in den Anfangsstadien der juvenilen rheumatoiden Arthritis bereitet die Differentialdiagnose zu anderen Erkrankungen mit Gelenkbeschwerden häufig erhebliche Probleme, in manchen Fällen bleibt sogar eine endgültig sichere Zuordnung unmöglich. So werden zum Beispiel die ersten Krankheitszeichen einer Polyarthritis und besonders die systemische Verlaufsform der JRA mitunter als Symptome eines rheumatischen Fiebers fehlgedeutet.

Andere Erkrankungen, die differentialdiagnostisch (entsprechend der ARA-Kriterien) zur Diagnose "juvenile rheumatoide Arthritis" ausgeschlossen werden müssen, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (10;74)

I. Echte rheumatische Erkrankungen

1. Juvenile rheumatoide Arthritis
2. Rheumatisches Fieber (Streptokokkenrheumatismus)
3. Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)
4. Reiter Syndrom
5. Arthritis psoriatica

II. Kollagenosen

1. Lupus erythematodes disseminatus (LED)
2. Mixed connective tissue disease (Sharp-Syndrom)
3. Panarteriitis nodosa
4. Dermatomyositis
5. Sklerodermie
6. Sjögren Syndrom
7. Behçet Syndrom

III. Andere Vaskulitiden

1. Purpura Schönlein-Henoch
2. Serumkrankheit (z.B. nach Penicillin-Medikation) und andere allergische Reaktionen
3. Mukokutanes Lymphknoten-Syndrom (Kawasaki-Syndrom)
4. Medikamentös induzierter Lupus erythematodes disseminatus
5. Pseudo-Lupus erythematodes disseminatus
6. Takayasu-Arteriitis (53)

IV. Bösartige Erkrankungen

1. Akute lymphatische Leukämie
2. Neuroblastom
3. Morbus Hodgkin
4. Gelenknahe primäre Knochentumoren

V. Stoffwechselerkrankungen

1. Gicht
2. Hämochromatose
3. Morbus Wilson
4. Alkaptonurie (Ochronose)
5. Hyperlipoproteinämien
6. Marfan-Syndrom
7. Homozystinurie
8. Ehlers-Danlos-Syndrom
9. Osteogenesis imperfecta
10. Mucopolysaccharidosen
11. Achondroplasie
12. Rachitis
13. Osteoporose

Fortsetzung Tabelle 1:

VI.	Defektimmunopathien
	1. Agammaglobulinämie (Bruton) 2. Common variable immunodeficiency 3. Selektiver IgA-Mangel
VII.	Koagulopathien
	1. Hämophilie A 2. Hämophilie B
VIII.	Hämoglobinopathien
	1. Sichelzellanämie 2. Thalassämie
IX.	Endokrinopathien
	1. Hyperthyreose 2. Hypothyreose 3. Hyperparathyreoidismus 4. Ätiocholanolon-Fieber 5. Morbus Cushing 6. Diabetes mellitus
X.	Arthritiden bei Darmerkrankungen
	1. Colitis ulcerosa 2. Morbus Crohn
XI.	Para- und postinfektiöse Arthritiden
	1. Bakterien (Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken, Meningokokken, Pneumokokken, Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Brucellen, Mykobakterien, Treponemen) 2. Rickettsien, Chlamydien (nur Erwachsene) Mykoplasmen 3. Viren (Röteln, Mumps, Varicellen, Hepatitis, Influenza, Adenoviren (nur Erwachsene), Epstein-Barr-Virus, Arboviren (nur Erwachsene, nicht Europa), Pocken, Echoviren (vorwiegend Erwachsene), Erythema infectiosum) 4. Pilze 5. Parasiten
XII.	Orthopädische Erkrankungen
	1. Aseptische Knochennekrosen 2. Traumatische Gelenkergüsse 3. Osteochondritis dissecans 4. Synovitis villosa pigmentosa (villonoduläre Synovitis)

Fortsetzung Tabelle 1:

XIII. Andere Erkrankungen

1. Sarkoidose-Arthritis (Löfgren-Syndrom)
2. Erythema exsudativum multiforme
3. Allergische Arthritis
4. Familiäres Mittelmeerfieber
5. Chronisch-aktive Hepatitis
6. Hypertrophische Osteoarthropathie
7. Psychogene Arthralgien

Speziell sollten immer die bösartigen Erkrankungen differentialdiagnostisch erwogen werden, da durch eine eventuelle Glucocorticoidbehandlung eine Remission dieser Erkrankungen induziert werden kann, das später sicher nachfolgende Rezidiv aber schlechter zu behandeln ist, als die Erstmanifestation.

Bei erst kurzem Krankheitsverlauf ist auch die Abgrenzung zu Infektarthritiden schwierig, zumal bei Kindern mit JRA häufig Infektsymptome zu Beginn der Erkrankung erfragt werden können.

In manchen Fällen entwickelt sich auch aus einer als JRA diagnostizierten Erkrankung im Laufe der Zeit eine andere Krankheit. Im eigenen Krankengut fanden sich u.a. Übergänge in eine Arthritis psoriatica, in einen Morbus Crohn und in eine Colitis ulcerosa. Bei einigen Patienten ist dann die Frage, ob es sich nicht um zwei Erkrankungen (möglicherweise bei entsprechender Prädisposition) handelt, schwer zu beantworten.
Auch Arteriitiden wie das Kawasaki-Syndrom (mukokutanes Lymphknoten-Syndrom), über dessen Identität mit der infantilen Periarteriitis nodosa (IPN) noch diskutiert wird (36) und die Takayasu-Arteriitis (53), müssen in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden.

Für die juvenile rheumatoide Arthritis legte die American-Rheumatism Association (ARA) 1972/73 diagnostische Kriterien vor und bestimmte als Bezeichnung des Krankheitsbildes den Terminus "juvenile rheumatoide Arthritis" (12). In einer weiteren Veröffentlichung dieser Vereinigung im Jahre 1977 wird noch einmal auf die Bedeutung einer einheitlichen Terminologie hingewiesen (10). Ausdrücklich wendet sich das Komitee gegen die Bezeichnung "juvenile chronische Polyarthritis" und eine weitere Einteilung in Untergruppen, außer den von ihm selbst festgelegten drei Typen des Erkrankungsbeginns (onset subtypes), nämlich den systemischen, polyartikulären und pauciartikulären (oligoartikulären) Typen. In dieser Arbeit wird deshalb die Krankheitsbezeichnung "juvenile rheumatoide Arthritis (JRA)" verwandt.

Eine Übersicht über die ARA - Kriterien für die Diagnose "juvenile rheumatoide Arthritis" wird in Tabelle 2 gegeben (10).

Tabelle 2: Kriterien der American Rheumatism Association zur Diagnose der juvenilen rheumatoiden Arthritis

- Bezeichnung der Erkrankung: Juvenile rheumatoide Arthritis
- Untergruppen (onset subtypes), festgelegt durch die Manifestationen während der ersten 6 Monate der Erkrankung - systemisch: Arthritis und persistierendes intermittierendes Fieber über 39° C mit oder ohne rheumatischen Rash oder andere Organmanifestationen - (möglich systemisch): typisches Fieber und rheumatischer Rash, aber keine Arthritis; Diagnosesicherung erst nach Auftreten einer Arthritis) - polyartikulär: Beteiligung von 5 oder mehr Gelenken und nicht systemischer Beginn - oligoartikulär: Beteiligung von 4 oder weniger Gelenken und nicht systemischer Beginn
- allgemeine Diagnose - Kriterien: - 6 Wochen oder länger bestehende Arthritis eines oder mehrerer Gelenke - Ausschluß einer in Tabelle 1 (siehe oben) aufgeführten Erkrankung
- Definition der Arthritis: Schwellung eines Gelenkes oder eingeschränkte Beweglichkeit zusammen mit Überwärmung, Schmerz oder Empfindlichkeit (dabei erlauben Schmerz oder Empfindlichkeit allein nicht die Diagnose einer Arthritis). - Zählung der beteiligten Gelenke - jedes Gelenk einzeln - Ausnahmen: HWS = 1 Gelenk Carpal-Gelenke einer Hand = 1 Gelenk Tarsal-Gelenke eines Fußes = 1 Gelenk

Arbeitsgruppen sozialistischer Länder (UDSSR, Bulgarien, DDR, Polen, CSSR) versuchten mit statistischen Methoden unter der Vielzahl klinischer, röntgenologischer und labortechnischer Symptome solche zu finden, die für die Diagnose einer juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) von besonderer Bedeutung sind. 1976 veröffentlichten sie gemeinsam eine Liste von 16 Symptomen (10 klinische, 4 röntgenologische, 2 labortechnische).
Das Vorliegen von 3 dieser Symptome mache eine JRA wahrscheinlich, bei 4 bis 7 sei sie als "sicher" anzusehen und bei 8 und mehr Symptomen könne man von einer "klassischen" Form sprechen (19).

Tabelle 3: Aussagekräftigste Kriterien für eine juvenile rheumatoide Arthritis (JRA) (19)

I.	klinische Aspekte
	1. Arthritis mit einer Dauer von 3 Monaten und länger 2. Arthritis des 2. Gelenkes nach 3 Monaten oder später 3. symmetrische Erkrankung der kleinen Gelenke 4. Erguß in der Gelenkhöhle 5. Kontraktur des Gelenkes 6. Tenosynovitis bzw. Bursitis 7. Muskelatrophie (häufig regionär) 8. morgendliche Steifigkeit 9. rheumatoide Erkrankung der Augen lo. rheumatoide Knötchen
II.	röntgenologische Aspekte
	1. Osteoporose, mikrozystische Veränderung der Knochenstruktur der Epiphysen 2. Verengung der Gelenkspalten, Knochenerosion, Gelenkankylose 3. Störung im Knochenwachstum 4. Erkrankung der Halswirbelsäule
III.	labortechnische Aspekte
	1. Rheumafaktornachweis 2. positive Synovialisbefunde

Auch diese Kriterien sind jedoch für die Diagnose im Frühstadium der Erkrankung wenig hilfreich.

1.2. Häufigkeit rheumatischer Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern

Insgesamt leiden in der BRD etwa 10 Millionen Menschen an rheumatischen Erkrankungen im weiteren Sinne (entzündliche und degenerative Gelenkerkrankungen sowie rheumatische Erkrankungen der Weichteile). Von diesen sind etwa 3 Millionen schwerkrank und erfordern ein hohes Maß an sozialen Hilfsleistungen (21). Die Häufigkeit der rheumatoiden Arthritis beträgt in Abhängigkeit von geographischen Faktoren 1 - 3 % der Bevölkerung; nach Hartmann leiden etwa 800 000 Bundesbürger an ihr (30;73). Belart (8) findet in der von ihm untersuchten Gesamtpopulation eine Häufigkeit von 0,7 - 2,1 % an rheumatoider Arthritis Erkrankter mit gesicherter Diagnose, und die Häufigkeit von Patienten mit der "wahrscheinlichen" Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gibt er mit 1,7 - 4,7 % an. Nach Hartmann (30) liegen rheumatische Erkrankungen im weiteren Sinne hinter Erkrankungen durch Unfälle und Verletzungen, Erkrankungen der Atemwege, des Magen-Darm-Traktes und der Leber an 4. Stelle in der Häufigkeit der Verursachung von Arbeitsunfähigkeit. 11 - 23 % der Patienten in der allgemeinärztlichen Sprechstunde haben rheumatische Beschwerden (9).

Etwa 4 - 7 % der an rheumatoider Arthritis Erkrankten sind Kinder (38). Ansell erwähnt, daß die Erkrankung im Kindesalter zwar seltener als im Erwachsenenalter vorkommt, aber dennoch große Beachtung finden muß, da die JRA im Kindesalter die häufigste Ursache für "Verkrüppelung" ist (5). In den USA beträgt die Erkrankungshäufigkeit an JRA 2,2 pro 1000 Kinder und Jugendliche unter 17 Jahren (5). In Finnland hat Mäkelä eine Häufigkeit von 0,8 pro 1000 Kinder herausgefunden (44). Andere Autoren sprechen von einer Häufigkeit von 0,2 - 0,6 pro 1000 Kinder, die an juveniler rheumatoider Arthritis erkranken (28). Svantesson (71) spricht von einer Zahl von jährlich 100 - 125 neu diagnostizierten Fällen in Schweden entsprechend einer Neuerkrankungsrate an JRA von 1,2 - 1,5 pro 100 000 Einwohner.

Obwohl für die Bundesrepublik Deutschland keine exakten Zahlen über die Erkrankungshäufigkeit gemacht werden können, ist die juvenile rheumatoide Arthritis sicher keine seltene Erkrankung.

Das Verhältnis von erkrankten Jungen zu erkrankten Mädchen beträgt etwa 1:2. Im Erwachsenenalter erkranken etwa 3 bis 4 mal häufiger Frauen als Männer an rheumatoider Arthritis (30). Die systemische Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis tritt am häufigsten im 2. und 3. Lebensjahr auf. Die nicht-systemischen Verlaufsformen haben einen Häufigkeitsgipfel im 3. und im 10. - 11. Lebensjahr (5). Der Erkrankungsgipfel bei Erwachsenen liegt im 4. Lebensjahrzehnt (30).

1.3. Sozialmedizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung der rheumatischen Erkrankungen

Die entzündlichen rheumatischen und die degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden haben eine große sozialmedizinische Bedeutung. Nicht nur die Gesundheit und die wirtschaftliche Lage der Erkrankten wird stark beeinträchtigt, sondern auch das Volksvermögen wird in einem hohen Maße beansprucht. Diese sogenannte Volkskrankheit verursacht einen enormen Verlust an Arbeitstagen und eine hohe Invaliditätsrate bei Erwachsenen. Behrend (7) spricht bei Rheumatikern von einer Invaliditätsrate von 10 - 11 %. Jährlich müssen außerordentlich große Summen für Krankengeld, Behandlung und Rehabilitationsleistungen aufgebracht werden.

Hierzu einige Zahlenbeispiele:

In England wurden bei 50 Millionen Einwohnern 28 Millionen Arbeitstage pro Jahr durch Rheumakranke als Verlust gezählt (1/2 Tag pro Einwohner pro Jahr). In der Schweiz registrierte man 1,5 Rheumakrankentage pro Krankenkassenmitglied pro Jahr. 19 - 25 % aller Fälle von Frühinvalidität werden den rheumatischen Erkrankungen zugeschrieben (8;31). Hartmann gibt an, daß rheumatische Erkrankungen an 4. Stelle in der Verursachung von Arbeitsunfähigkeit liegen (30). In der Statistik der Rentenzugänge wegen Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit liegen rheumatische Erkrankungen sogar an 2. Stelle nach Herz- und Kreislaufschäden. Die von den Kassen gewährten Heilmaßnahmen wegen rheumatischer Erkrankungen betragen 20 - 30 % aller Kuren (30). Aus den Aufstellungen der Rentenversicherungen ist bekannt, daß in der BRD eine Frühberentung aufgrund rheumatischer Erkrankungen im Durchschnitt 8,5 Jahre vor Erreichen der normalen Altersgrenze erfolgt (50).
Man kann davon ausgehen, daß rheumatische Erkrankungen die größte Sozialbelastung aller Krankheitsgruppen darstellen. Für die medizinische Versorgung muß pro Jahr mit mehr als 7 Milliarden DM gerechnet werden.

Die indirekten Kosten durch Arbeitsausfälle - man schätzt mehr als 20 Millionen Arbeitsausfalltage pro Jahr - und Frühinvalidität werden bei ca. 30 Milliarden DM eingeordnet (35;50).
Kölle erwähnt, daß durch die rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter ebenfalls ein hoher Prozentsatz von Erkrankten mehr oder weniger starke Beeinträchtigungen davonträgt. So gibt er an, daß 12 % der Kinder mit viszeraler Verlaufsform der JRA und 1,4 % bei rheumatoider Arthritis total invalide und 18 % bzw. 9 % in Zukunft versorgungsabhängig sind (38).
Vor dem Hintergrund dieser individuellen Belastung jedes einzeln Erkrankten wie auch der sozialen Gesamtbelastung ergibt sich die Forderung, die Früherfassung und die Behandlung rheumatisch Erkrankter noch fachbezogener und konsequenter als bisher voranzutreiben.

.4. Krankheitsbild der juvenilen rheumatoiden Arthritis und ihre Verlaufsformen

Die juvenile rheumatoide Arthritis (JRA), eine entzündliche Systemerkrankung mit chronischer Arthritis, beginnt vor dem 16. Lebensjahr. Sie zeigt vorwiegend einen Befall der Gelenke, aber auch das übrige Bindegewebe kann in unterschiedlichem Ausmaß am Krankheitsprozess beteiligt sein.

Der Florentiner Maler Sandro Botticelli stellte 1483 auf seinem Gemälde "Porträt eines Jünglings" einen Jugendlichen mit Schwellung des Handgelenkes sowie der proximalen Interphalangealgelenke dar. Dieses Bild darf als die erste Darstellung und auch als erstes Zeugnis für das Krankheitsbild der juvenilen rheumatoiden Arthritis gelten (1).

Im ersten in englischer Sprache publizierten Buch der Kinderheilkunde widmete Phaer bereits 1545 den kindlichen Gelenkkrankheiten einen Abschnitt unter dem Titel "the stiffnesse of the lymmes" (49).

Fälle von rheumatoider Arthritis im Kindesalter wurden zuerst von Cornil 1864 (15) und später auch von Diamantberger 1890 (17) beschrieben. Bereits 1876 wies Still darauf hin, daß die rheumatoide Arthritis des Erwachsenen und die kindliche rheumatoide Arthritis verschiedene Erkrankungen sind und nicht etwa altersabhängige Verlaufsformen einer Erkrankung (66).
In seiner Arbeit unterscheidet und beschreibt er insgesamt 3 Verlaufsformen; erstens,eine Form, die in Klinik und Pathologie am ehesten mit der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen identisch ist; zweitens, eine extrem seltene (er selbst beobachtete nur einen Fall) Form mit Steifheit der Finger, bei Fehlen von Schmerzen oder akut entzündlichen Symptomen sowie fibrösen Knoten über den Sehnen, Bewegungseinschränkung und Schwellung im Ellbogen- und Handgelenk und verminderter Beweglichkeit der Halswirbelsäule. Bei dieser Form beschreibt Still ein lautes systolisches Herzgeräusch mit punctum maximum über der Herzspitze.

Weitere fibröse, subkutane Knötchen finden sich im Bereich des Kopfes und der Ellbogen. Still glaubte, diese Form sei identisch mit der von Jaccoud 1871 beschriebenen chronischen fibrosierenden Polyarthritis, zweifelte aber schon damals daran, daß es sich dabei um eine chronische Verlaufsform des rheumatischen Fiebers handelte. Drittens beschreibt er als häufigste Verlaufsform der rheumatoiden Arthritis im Kindesalter eine chronische Gelenkentzündung, die fast immer vor der zweiten Dentition beginne, meist aber schon bei sehr jungen Kindern (das jüngste von ihm beschriebene Kind war bei Erkrankungsbeginn 15 Monate alt) mit einer Geschlechtsrelation Jungen zu Mädchen von 1 zu 1,5. Diese Erkrankung zeichne sich durch eine Arthritis mit weicher fusiformer Gelenkschwellung und nur geringgradigen knöchernen Veränderungen aus und sei von typischem Fieber, Milz- und Lymphknotenschwellungen, Perikarditis, leichter Prominenz der Bulbi, Anämie und Entwicklungsrückstand der Kinder, vor allem bedingt durch Wachstumsretardierungen sowie durch krankheitsbedingte, verminderte körperliche, geistige und seelische Entfaltungsmöglichkeiten, begleitet (66).

Da die Ätiologie der JRA auch heute noch nicht geklärt ist, fehlen beweisende Tests, um eine endgültige Klassifizierung und Definition der verschiedenen Krankheitsverläufe vorzunehmen. Das führte zu unterschiedlichen Einschätzungen des Krankheitsbildes in den einzelnen Ländern.

In den vergangenen Jahren ist es jedoch gelungen, insbesondere durch das Verdienst englischer und nordamerikanischer Gruppen, innerhalb des Krankheitsbildes juvenile rheumatoide Arthritis Untergruppen zu definieren, die sich klinisch, immunologisch und prognostisch erheblich unterscheiden (3;4;56;67). Trotzdem fehlen bislang immer noch praktikable, einheitliche diagnostische Kriterien für diese Erkrankung, besonders wenn es um die Frühdiagnose der JRA geht, welche sicherlich eine Voraussetzung für eine noch effektivere Behandlung der Patienten darstellen würde.
In der BRD werden die diagnostischen Kriterien der American Rheumatism Association (ARA) weitgehend anerkannt. Bei Kindern wird häufig - im Gegensatz zu den Empfehlungen der ARA - die weitere Einteilung nach dem Verlauf (und nicht nach

"onset subtypes") vorgenommen (26).
Hierdurch ergeben sich folgende 5 Verlaufsformen, wie sie von Schaller (56) ursprünglich beschrieben wurden:

I. Akute systemische Form = Morbus Still
II. Polyartikuläre, rheumafaktornegative Form
III. Polyartikuläre, rheumafaktorpositive Form
IV. Mon- und oligoartikuläre Form mit frühem Beginn
V. Mon- und oligoartikuläre Form mit spätem Beginn

Der Morbus Still ist eine polyartikuläre Verlaufsform mit systemischem Befall. Er beginnt fast immer mit re- und/oder intermittierendem Fieber. Es besteht eine Hepatosplenomegalie und häufig eine generalisierte Lymphadenopathie, sowie Pericarditis, Leukocytose, schwere Anämie und Pleuritis. Gelegentlich tritt ein makulo- papulöses Exanthem auf. Subcutane Knötchen und Bauchschmerzen vervollständigen das Bild der systemischen Manifestationen. Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper finden sich selten (26;55). Alle diese Symptome treten natürlich nicht bei jedem Kind in ihrer Gesamtheit auf. Die systemische Verlaufsform hat, bezogen auf die Letalität von etwa 20 % (38), eine recht schlechte Prognose, bedingt durch Komplikationen wie Amyloidose, Nephritis, Carditis und Arteriitis necroticans. Auch kommt es nur bei etwa 2/3 der Erkrankten zur restitutio ad integrum. Bei den übrigen Fällen bleiben Restschäden der Gelenke und Organe oder die Erkrankung setzt sich ins Erwachsenenalter fort.

Bei den polyartikulären Formen sind definitionsgemäß mehr als 4 Gelenke beteiligt. Die rheumafaktorpositive Form befällt meist Kinder zwischen 8 und 12 Jahren und verläuft in über 50 % der Fälle als schwere progressive Arthritis mit ausgeprägten röntgenologischen Veränderungen. Diese Form hat somit bezüglich der Gelenke die schlechteste Prognose. Der Nachweis von Rheumafaktoren gelingt nur bei ca. 15 - 20 % der an einer juvenilen rheumatoiden Arthritis erkrankten Kinder (3;4).

Bei der rheumafaktornegativen Form sind bevorzugt die Fingergelenke betroffen, aber auch Knie-, Sprung-, Hüft-, Hand- und Ellbogengelenke können befallen sein. Es erkranken Kinder aller Altersgruppen. Oft bestehen leichtes Fieber oder geringe Organomegalien; manchmal treten auch Wachstumsverzögerungen auf. Diese Form hat eine deutlich bessere Prognose als die seropositive. Nur 10 - 15 % erleiden eine schwere destruktive Arthritis (57).

Bei den mon- bzw. oligoartikulären Formen sind 4 oder weniger Gelenke betroffen. Der Erkrankungsbeginn der frühen Form liegt meist zwischen 2 und 5 Jahren. Bevorzugt werden Knie-, Sprung-, Hand- und Ellbogengelenke befallen; aber auch der Befall einzelner Finger- und Zehengelenke oder der Halswirbelsäule kommt vor. Serologisch lassen sich bei 60 % der Fälle antinukleäre Antikörper, aber keine Rheumafaktoren nachweisen. Grundsätzlich hat diese Verlaufsform eine sehr gute Prognose und die Arthritis heilt in der Regel ohne bleibende Gelenkschäden ab. Jedoch tritt gerade im Zusammenhang mit dieser Form häufiger eine Iridocyklitis auf, die bei 10 - 20 % der Patienten zu schweren Visusverlusten oder sogar zur Erblindung führt. Da die Kinder diese schwere Komplikation selbst lange nicht bemerken, ist eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle sehr wichtig (23;39;54).

Der Erkrankungsbeginn der späten Form liegt um das 10. Lebensjahr. Knie- und Sprunggelenke sind vornehmlich befallen. Hierbei kommt es auch zur Hüftgelenksbeteiligung, manchmal in Verbindung mit einer Sakroiliitis, die jedoch keine röntgenologischen Veränderungen verursacht, wie der Morbus Bechterew. Rheuma- und antinukleäre Faktoren werden nicht gefunden, aber etwa 75 % der Patienten besitzen das Humanleukozyten-Antigen HLA-B27. Da eine hohe Assoziation dieses Antigens mit dem Morbus Bechterew und dem Morbus Reiter besteht, wird seit Jahren diskutiert, ob Patienten, die an dieser Form erkrankt sind, später eine dieser beiden Erkrankungen entwickeln. Hieraus ergibt sich letztlich auch die Prognose. Jacobs erwähnt in seiner Studie aus dem Jahr 1980, daß etwa 20 % der Kinder

mit einer spät beginnenden Verlaufsform der oligoartikulären juvenilen rheumatoiden Arthritis, die ein HLA-B27 vorweisen, mit einer Bechterew'schen Erkrankung im Erwachsenenalter zu rechnen hätten (37).

1.5. Verlauf der kindlichen Erkrankung im Gegensatz zu der Erkrankung beim Erwachsenen

Die rheumatoide Arthritis im Kindesalter wird von den meisten Autoren in ihrer Prognose deutlich besser eingeschätzt als die Erkrankung bei Erwachsenen. Der hauptsächliche Grund für diese Einschätzung liegt wohl in der Progredienz dieser Erkrankung und an der häufigen Gelenkdestruktion, die die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen verursacht.

Es ergeben sich auch eine ganze Reihe von unterschiedlichen pathogenetischen und immunologischen Aspekten bei der rheumatoiden Arthritis im Kindes- bzw. Erwachsenenalter (38). Während die rheumatoide Arthritis beim Erwachsenen in 88 % der Fälle die kleinen Finger- und Zehengelenke symmetrisch in die Krankheit einbezieht und der Gelenkbefall dann zentripetal fortschreitet, befällt die juvenile rheumatoide Arthritis vorwiegend die größeren Gelenke und kann dadurch dann zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen führen. Hierfür sind besonders der Befall der Halswirbelsäule, der zur späteren Ankylosierung führen kann, und auch die Beteiligung der Hüftgelenke, die Subluxationen verursachen kann, verantwortlich zu machen. Im Gegensatz zu Erwachsenen sind nicht selten auch die Mandibulargelenke betroffen, was zu Kau- und Mundöffnungsproblemen führen kann (30;68).

Bei der adulten rheumatoiden Arthritis steht die Gelenkerkrankung, abgesehen von einigen Sonderformen wie Felty - Syndrom, Sjögren-Syndrom, Caplan-Syndrom, klar als Hauptsymptom im Vordergrund. Die Erkrankung im Kindesalter geht demgegenüber oft mit extraartikulären Symptomen, wie Hepatosplenomegalie, Lymphknotenschwellung, Fieber und auch Carditis oder Pleuritis einher. Ein sehr auffälliger Unterschied besteht in dem Nachweis des Rheumafaktors. Bei erwachsenen Patienten läßt er sich in 80 - 85 %, bei Kindern nur in etwa 20 % der Fälle nachweisen (30;38).

Die nahezu pathognomonisch zu bewertende Morgensteifigkeit bei Erwachsenen (von 97 % der Erkrankten wird sie angegeben) beklagen erst ältere Kinder. Der Grund liegt wohl in der unterschiedlich schweren Gelenkdestruktion (30;68).
Die bei der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen schon relativ früh auftretenden typischen röntgenologischen Veränderungen finden sich bei Kindern relativ selten und erst nach langem Krankheitsverlauf.
Diese doch deutlichen Unterschiede berechtigen dazu, die juvenile rheumatoide Arthritis nicht als kindliche Form der Erwachsenenarthritis anzusehen, sondern sie als völlig eigenständiges Krankheitsbild einzuschätzen.

1.6. Ätiologie und Pathogenese der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Die Ätiologie der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) ist wie die der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen auch heute noch unbekannt. Eine genetische Disposition muß angenommen werden. Albert (2) wies während der 79. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in München darauf hin, daß

1. HLA-B27 bei Frühformen der ankylosierenden Spondylitis gehäuft nachgewiesen werden kann (diese verbirgt sich in frühen Stadien bei Kindern meist hinter der spät beginnenden mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform der JRA, dem Verlaufstyp V dieser Arbeit oder ist sogar mit ihr identisch)
2. HLA-DR 5 mit der frühkindlichen mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform der JRA, dem Verlaufstyp IV dieser Arbeit assoziiert ist
3. HLA-DR 4 mit der Rheumafaktor-positiven Polyarthritis des späten Kindesalters assoziiert ist.

Er schließt daraus, daß es sich bei der JRA um eine genetisch heterogene Erkrankung handelt.

Schuchmann (63) fand in seiner Studie bei 41 % der JRA-Patienten und in der Oligoarthritis/Sakroiliitisgruppe (etwa dem Verlaufstyp V entsprechend) in 72,2 % HLA-B 27. In einer Kontrollgruppe waren 8,9 % HLA-B 27 positiv. Bei 32 % der JRA-Patienten und 43,3 % der Patienten mit einer frühkindlichen Oligoarthritis sowie bei 13,4 % der Kinder einer Kontrollgruppe fand Schuchmann das HLA-DR 5. In der Rheumafaktor-positiven und negativen polyartikulären Gruppe fand er ebenfalls eine leicht signifikante Erhöhung des HLA-DR 5.

Høyeraal(34) konnte eine HLA-Assoziation bei seinen Patienten mit JRA nur bei seropositivem, d.h. IgM-Rheumafaktor-positivem polyartikulärem Verlauf feststellen. 71 % dieser Patienten wiesen HLA-DR 4 auf, ähnlich wie man es auch bei der adulten rheumatoiden Arthritis findet.

Stoeber (68) weist darauf hin, daß sich bei 25 % der Kinder mit juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) eine familiäre Disposition zu rheumatischen Erkrankungen nachweisen läßt.
Beweise für diese Disposition konnten durch die Zwillingsforschung bislang nicht erbracht werden.

Die Bedeutung exogener Noxen, vor allem viraler und bakterieller, für die Auslösung und Unterhaltung der chronischen Entzündung bei JRA ist Gegenstand der Forschung. Man bedient sich ihrer auch zur Erzeugung von Arthritismodellen im Tierversuch.

Die chronische Entzündung im Rahmen der juvenilen rheumatoiden Arthritis wird durch immunologische Reaktionen vom humoralen und zellgebundenen Typ hervorgerufen. Es kommt zu autoimmunologischen Reaktionen, durch die das Gewebe angegriffen und zerstört wird. Eine Antigen-Antikörperreaktion in Verbindung mit Komplement, die lysosomale Enzyme und Entzündungsstoffe freisetzt, bewirkt eine zytotoxische Reaktion, und es entstehen dadurch ständig neue Antigene, womit sich das chronische Geschehen im Gelenk selbst unterhält.

Die Antigene bedingen die Bildung von Autoantikörpern, die sich gegen das eigene IgG richten. Sie werden als Rheumafaktoren bezeichnet und gehören der 19 S/IgM-Globulinklasse an. Die Rheumafaktoren bilden mit IgG 22-S-Komplexe, die sich im Bindegewebe der Gelenke und in den Gefäßwänden ablagern und dann von Granulozyten phagozytiert werden. Traubenkernartig füllen sie dann das Zytoplasma der Leukozyten aus, imponieren als gelb-grüne Einschlüsse und sind im Gelenkexsudat frischer Erkrankungen mikroskopisch sichtbar. Man bezeichnet sie als Rheumatoid-arthritis-Zellen oder als Rhagozyten (26;41;72).

Pathologisch-anatomisch findet man bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis eine unspezifische, entzündliche Synovitis, die das intra- und periartikuläre Gewebe befällt und eine exsudative oder proliferative Komponente hat. Meist be-

steht ein Gelenkerguß. Die Synovia ist ödematös und hat fibrinoide Auflagerungen. Um die kleinen Gefäße findet sich eine Anhäufung von Lymphozyten und Plasmazellen. Durch Proliferation kommt es zur Verdickung der Gelenkkapsel und Wucherung der Synovialzotten.
Dieses aggressive Granulationsgewebe wird Pannus genannt und ist für die Gelenkdestruktionen verantwortlich.

Die ersten klinischen Zeichen der Arthritis bei JRA sind Anschwellen der Gelenke mit Überwärmung und Bewegungseinschränkung. Röntgenologisch zeigen sich Weichteilschwellung und gelenknahe Osteoporose. In lang dauernden Krankheitsverläufen und bei schweren Fällen treten Usuren im Knorpel, Zystenbildung im subchondralen Gewebe, Subluxationen und knöchernde Ankylosen auf.
Labormäßig fallen meistens eine hohe BSG, eine Vermehrung des C-reaktiven Proteins (CRP) und anderer Akute-Phase-Proteine wie Coeruloplasmin, Haptoglobin und saures $Alpha_1$-Glykoprotein auf. Fast immer findet sich eine leichte bis schwere Anämie, und eine Leukozytose tritt häufig auf. Der Serumkupferwert ist oft erhöht, dagegen der Serumeisenwert erniedrigt. Auch die elektrophoretischen Bestimmungen lassen Schlüsse über die Aktivität der Erkrankung zu. In der Anfangszeit sind vorwiegend die $Alpha_2$ - Globuline erhöht, später tritt dann meist eine Hypalbuminämie und eine Gammaglobulinerhöhung im Serum auf.

.7 Ist die Prognose bei Kindern anders als bei Erwachsenen?

Die Verlaufsform I (viszerale-Verlaufsform = Morbus Still) der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) hat sowohl hinsichtlich der viszeralen Beteiligung als auch seitens der Gelenkdestruktion eine relativ schlechte Prognose. Besonders schlecht ist die Prognose auch für die Gelenkfunktion bei der Verlaufsform III (rheumafaktorpositive Verlaufsform) der JRA. Insgesamt treten aber die irreversiblen Gelenkschäden bei weitem nicht so früh im Krankheitsverlauf auf, wie bei der rheumatoiden Arthritis der Erwachsenen.
Etwa 60 % der erkrankten Kinder zeigen eine vollständige Ausheilung der Erkrankung: 85 % können ein völlig normales Leben führen und etwa 10 - 15 % erleiden Restschäden, die sie mehr oder weniger hilfsbedürftig machen (28). Kölle erwähnt, daß 11,7 % der Fälle mit Morbus Still und 1,4 % mit Polyarthritis invalide werden (38).
Svantesson (72) berichtet in einer Studie über 33 Kinder mit einer JRA der Verlaufsform I. Keiner der Patienten wies einen positiven Rheumafaktor- oder einen positiven ANA-Titer auf. 14 der Erkrankten zeigten eine Herzbeteiligung, 3 eine renale Amyloidose und 13 hatten schwere Wachstumsstörungen. 16 der Patienten wiesen nach durchschnittlich 5;9 Jahren eine schwache Krankheitsaktivität oder eine Remission auf und bei 23 war zu diesem Zeitpunkt der Funktionsstatus als gut zu bezeichnen, wobei ein Krankheitsbeginn nach dem 5. Lebensjahr die Prognose für diesen Parameter verbesserte. Ein Kind verstarb im Beobachtungszeitraum. Svantesson beurteilt insgesamt die Prognose der viszeralen Verlaufsform als relativ günstig. Andere Autoren (62) fanden in ihrem Patientengut eine Letalität von 14 % und halten u.a. deshalb die Prognose dieser Verlaufsform für wesentlich schlechter. Insgesamt kann man sagen, daß die Prognose der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) ungünstig ist bei Krankheitsbeginn im frühen Kindesalter und bei systemischem Befall.

Die rheumatoide Arthritis beim Erwachsenen ist aggressiver und destruktiver bezüglich der Gelenkschäden.
Etwa 20 % der erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis werden früher oder später Invaliden und sind auf die Hilfe anderer angewiesen; bei 4,1 % entwickelt sich als Komplikation der chronischen Entzündung eine Amyloidose (30).
Da der Erkrankungsbeginn der adulten Form etwa das 4. Lebensjahrzehnt umfaßt, kann davon ausgegangen werden, daß die rheumatoide Arthritis die Menschen gerade auf dem Höhepunkt ihrer Lebens- und Schaffenskraft heimsucht, und aufgrund ihrer starken Progressivität und Aggressivität die Prognose für erkrankte Menschen entsprechend trübt.

1.8. Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis

Die Behandlung der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) hat folgende Ziele:

1. Linderung und möglichst Beseitigung subjektiver Beschwerden
2. Verhütung möglicher bedrohlicher Komplikationen
3. Verhinderung drohender Dauerschäden mit der Gefahr der Invalidisierung

Um diese Ziele weitestgehend zu erreichen, bedarf es eines umfassenden therapeutischen Konzepts, in dem alle Möglichkeiten der Therapie optimal genutzt werden; dazu gehören medikamentöse, physikalische, chirurgische und sozialpädagogische (psychotherapeutische) Maßnahmen sowie evtl. die Plasma-Austauschtherapie.

Gerade der intensiven psychologischen Betreuung von Kind und Eltern kommt für den Therapieerfolg eine große Bedeutung zu, da sich diese auf eine oft jahrelange Behandlung und Nachkontrolle mit all ihren Schwierigkeiten einstellen müssen.

Aussagen über die Effektivität einer Therapie sind naturgemäß bei chronischen Erkrankungen mit wechselhaftem Verlauf, zeitweisen spontanen Remissionen und kausal nicht erklärbaren Rezidiven außerordentlich schwierig. Außerdem lassen sich gerade bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) Vergleichsgruppen zur Therapiekontrolle wegen der unterschiedlichen Verlaufsformen und der außerhalb von spezialisierten Zentren meist kleinen Patientenzahlen kaum bilden. Angaben der Literatur zu diesem Thema müssen deshalb immer besonders kritisch beurteilt werden.

Unter den symptomatischen Antirheumatika steht die Substanz Acetylsalicylsäure (ASS) nach wie vor an erster Stelle in der Behandlung der JRA. Um einen ausreichenden anti - inflammatorischen Effekt zu erzielen, muß die Substanz hoch dosiert

werden. Man findet in der Literatur häufig Angaben über Dosen von 90 - 100 mg/kg Körpergewicht (KG) bzw. 3,0 g/m^2 Körperoberfläche (KOF) oder sogar noch höhere Dosierungen. Laaksonen (42) empfahl dagegen schon 1975 Dosisgrenzen von 60 - 80 mg/kg KG/Tag nicht wesentlich zu überschreiten. Die Pharmakokinetik der ASS ist von der verabreichten Dosis abhängig. Bei hohen Serumspiegeln erfolgt die Ausscheidung verlangsamt, und es besteht die Gefahr der Akkumulation und Intoxikation (45). Die folgende Tabelle zeigt die Symptome leichter und schwerer Salizylatvergiftungen.

Tabelle 4: Intoxikationssymptome bei Salizylatüberdosierung (45)

leichte Intoxikation	schwere Intoxikation
- Kopfschmerz	- Hyperventilation
- Ohrensausen	- Müdigkeit
- Schwindel	- Unruhe
- Hörstörungen	- Verwirrtheit
- verminderte Sehleistung	- Reizbarkeit
- Schwitzen	- Hyperthermie
- Übelkeit	- Säure- Basen- Störungen
- Erbrechen	- respiratorische Alkalose
- nasale Kongestion	- Reye-Syndrom (Hepatopathie und Encephalopathie)
- Fieber	

Intoxikationssymptome scheinen besonders dann aufzutreten, wenn bei einem Körpergewicht über 40 kg die ASS-Tagesdosis 80 mg/kg/Tag oder mehr beträgt. Die ASS-Tagesdosen, berechnet pro m^2 KOF, korrelieren gut mit den Salizylatserumspiegeln, was für die ASS-Tagesdosierung berechnet pro kg KG nicht zutrifft. Die therapeutischen Serum-Salizylatspiegel sollten nicht über 27 mg/100 ml (2000 µmol/l) liegen (45).

Steady state-Bedingungen für den Salizylatspiegel bestehen nach etwa 3 - 7 Tagen Therapiedauer (und zwar umso später, je höher die Tagesdosen sind). Erhöhungen der GOT unter Salizylattherapie scheinen mit der Höhe der Serumspiegel zu korrelieren, jedoch nicht unbedingt mit einer Intoxikation.

Obwohl auch eine Änderung im Enzym- turn- over diskutiert wird, sollten erhöhte Serum-GOT-Werte als mögliche Zeichen einer Hepatotoxizität gewertet werden und zum Absetzen oder zur Reduktion der Salizylattherapie Anlaß geben (45).

Schmidt (61) hält es für möglich, daß die Hepatotoxizität durch die ortho- Acetylgruppe der Acetylsalicylsäure hervorgerufen sein könnte. Nach Absetzen der ASS wegen Salizylathepatose traten bei allen 4 von ihm mit dem Salizylat-Derivat Diflunisal (Fluniget^{R}) behandelten Patienten keine erneuten Zeichen einer Hepatotoxizität auf. Beim Diflunisal ist die ortho- Acetylgruppe durch eine Difluorophenylgruppe ersetzt. Hinkel et al. (32) weisen daraufhin, daß die klinischen Erscheinungen der salizylatbedingten toxischen Hepatosen bei Kindern gering sind, bei beträchtlicher Erhöhung der Transaminasenaktivitäten.

Hat die Salizylattherapie bei einem adäquaten Serumspiegel sechs Wochen lang keinen Erfolg oder treten erhebliche Nebenwirkungen auf, können andere Substanzen wie Indometazin, Diclofenac, Ibuprofen oder Naproxen u.a., die individuell unterschiedlich wirksam sind, zum Einsatz kommen. Phenylbutazonpräparate werden aufgrund erheblicher Nebenwirkungen bei Kindern selten angewandt (11;48).

Zeigen die symptomatischen, nichtsteroidalen Antirheumatika bei einer Krankheitsdauer von 3 Monaten und einer starken Entzündungsaktivität keine ausreichende und anhaltende Wirkung, so muß auf eine Applikation von Goldsalzen zurückgegriffen werden. Bei der rheumatoiden Arthritis der Erwachsenen ist die Basistherapie mit Gold bei bis zu 70 % der Behandelten effektiv (29).
Die Chrysotherapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) läßt ebenfalls bei 50 bis 70 % der behandelten Fälle eine deutliche Besserung der Symptome erwarten. Gold lindert die Gelenkschmerzen, reduziert die Schwellungen und kann die Beweglichkeit der Gelenke verbessern (43).

Bis zu 30 % der mit Goldsalzen behandelten Patienten zeigen Symptome von Nebenwirkungen (reversible Hautexantheme, exfoliative Dermatitis, schwere Leukopenie, Thrombopenie, nephrotisches Syndrom, gastro-intestinale Beschwerden). Gran (27) wies bei HLA-DR 3 positiven Patienten mit rheumatoider Arthritis ein 11-fach erhöhtes Risiko für eine Proteinurie unter der Goldtherapie nach. Ein Zusammenhang zwischen HLA-Antigenen und anderen Nebenwirkungen der Therapie konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Behandlung mit Kortikosteroiden sollte aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen heute nur noch bei ganz wenigen Indikationen vorgenommen werden, u.a. bei einer chronischen Iridozyklitis, die auf eine lokale Behandlung mit Steroiden nicht anspricht, bei schweren viszeralen Krankheitserscheinungen (Karditis) und beim Versagen der nicht-steroidalen Antirheumatika, vor allem auch dann, wenn nur durch ihre kurzfristige lokale Anwendung peri- und intraartikulär völlige Immobilisation verhindert werden kann (39;48;58;69). Die Therapie mit Immunsuppressiva sollte nur als absolut letzte Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

Ausgehend von dem Befund, daß bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Superoxiddismutase, welche für die Elimination toxischer O_2-Radikale mitverantwortlich ist, eine verminderte Aktivität aufweist (52) und diese aktiven Radikalen eine Rolle im rheumatischen Entzündungsgeschehen spielen, wird die Superoxiddismutase inzwischen therapeutisch genutzt.

Physikalische Behandlungsmaßnahmen sollen die Gelenkbeweglichkeit erhalten und Kontrakturen verhindern. Es kommen in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung Wärme, Kälte, Hydrotherapie, aber auch Bewegungstherapie, wie Fahrrad- oder Dreiradfahren in Betracht. Die Belastungsgrenze sollte hierbei dem Kind überlassen bleiben, da es sonst die Übungsmotivation verlieren könnte.

Die Plasma-Austausch-Therapie, über die erst wenig Erfahrungen in der Behandlung der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) vorliegen, mit fresh-frozen Plasma oder 5 %-iger Albuminlösung als Ersatzflüssigkeit, ist zu erwägen, wenn Patienten mit JRA auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen und die Erkrankung selbst oder ihre Komplikationen das Leben des Patienten bedrohen (13).

Die chirurgische Therapie beinhaltet in erster Linie die Synovektomie, die indiziert sein kann bei Befall eines größeren Gelenkes, beispielsweise des Kniegelenkes, wenn trotz intensiver Behandlung über Monate ein Fortschreiten der Entzündung zu beobachten ist. Die Synovektomie des Kindes sollte aber unbedingt von Spezialkliniken ausgeführt werden, da auch nach der Operation gezielt antirheumatisch und krankengymnastisch weiterbehandelt werden muß (68).

Sehr oft sind die Kinder und auch ihre Eltern mit der Tatsache überfordert, daß es sich bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) um eine chronische Erkrankung handelt, die oft jahrelang konsequent behandelt werden muß. Hier wird vom Arzt sehr viel Geduld und Einfühlungsvermögen gefordert, um Kind und Eltern die Notwendigkeit einer konsequenten Therapie nahezubringen und sie so zu seinen Partnern bei der Behandlung zu machen (38;70).

2. Aufgabenstellung für die Untersuchung der eigenen Patienten

Die meisten Veröffentlichungen über Diagnostik, Therapie, Verlauf und Prognose der juvenilen rheumatoiden Arthritis stammen aus großen spezialisierten Zentren.
Es ist davon auszugehen, daß diese ein selektiertes Krankengut erfassen und zwar gerade jene Krankheitsfälle, die sich durch Komplikationen oder Schwere der Erkrankung auszeichnen. Die Häufigkeit invalidisierender Verläufe und schwerer systemischer Manifestationen (z.B. ZNS-Beteiligung, Amyloidose, Katarakt als Folge der chronisch rezidivierenden Iridozyklitis etc.) scheint im Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf geringer zu sein.

Zu Beginn der Erkrankung ist es schwierig, eine Prognose für ihren weiteren Verlauf zu stellen: dieses wäre jedoch für die weitere Therapiewahl wünschenswert, da die Therapie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt effektiv einsetzen muß, um krankheitsbedingte Folgeschäden zu vermeiden, andererseits aber auch erhebliche Risiken mit sich bringt oder doch zumindest stark in das Leben der Patienten eingreift. Verläßliche Prognoseparameter werden also dringend benötigt.

So war das Ziel dieser Studie die Beantwortung folgender Fragen:

1. Wieviele Patienten mit einer juvenilen rheumatoiden Arthritis wurden im Erfassungszeitraum dieser Studie von 1977 bis 1982 an der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf betreut?
2. Welchen Verlaufsformen waren sie zuzuordnen?
3. Welche Symptome (Allgemeinsymptome, Gelenksymptome, extraartikuläre Symptome) und welche laborchemischen und serologischen Veränderungen fanden sich zu Beginn der Erkrankung, vor Einsetzen einer Therapie, bei den verschiedenen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA)?

4. Welche Symptome (Allgemeinsymptome, Gelenksymptome, extraartikuläre Symptome) und welche laborchemischen und serologischen Veränderungen fanden sich insgesamt bei den verschiedenen Formen der JRA im Verlauf der Erkrankung?
5. Welche Therapie wurde jeweils bei den einzelnen Untergruppen der JRA eingesetzt und welchen Effekt erzielte man damit?
6. Welche Nebenwirkungen traten unter der Therapie auf?
7. Welchen Verlauf nahm die Erkrankung in Abhängigkeit von der Verlaufsform im Beobachtungszeitraum?

Entsprechend der Praxis der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf verzichteten wir auf eine Klassifikation nach "onset subtypes" - hierzu fehlte die entsprechende Befunddokumentation - und benutzten stattdessen eine Unterteilung nach Verlaufsformen (siehe Tabelle 6).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Untersuchungsgut

Für diese Studie wurden die Krankengeschichten von Kindern (Alter unter 16 Jahren) gesichtet, die im Zeitraum von Anfang 1977 bis einschließlich September 1982 in der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf ambulant und/oder stationär behandelt wurden und für die sich in den Diagnosebüchern der Ambulanz oder einer der Stationen eine der folgenden Diagnosen, Verdachtsdiagnosen oder Leitsymptome fand:

1. "juvenile rheumatoide Arthritis" (bzw. eine synonyme Bezeichnung)
2. "Erkrankung des rheumatischen Formenkreises"
3. "unklare Gelenkbeschwerden"(bzw. "unklare Arthritis, unklare Arthralgie" usw.)
4. "unklares Fieber"

Auf diese Weise fanden sich 271 Krankengeschichten, die für diese Arbeit dann weiter verwendet werden konnten, wenn in ihnen zu irgendeinem Zeitpunkt die Diagnose, Verdachtsdiagnose oder Differentialdiagnose einer JRA oder einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises gestellt wurde. Nach sorgfältiger Durchsicht verblieben so 133 Krankengeschichten, für die dieses Auswahlkriterium erfüllt war. Bei der Bearbeitung dieser 133 Krankheitsfälle fanden sich die in der folgenden Tabelle aufgelisteten endgültigen Diagnosen, die sich weitgehend mit dem Spektrum der bei einer juvenilen rheumatoiden Artrhitis (JRA) differentialdiagnostisch zu erwägenden bzw. nach den ARA-Kriterien auszuschließenden Erkrankungen decken.

Tabelle 5: Endgültige Diagnosen bei 133 erkrankten Kindern mit Gelenkbeschwerden und/oder "unklarem Fieber", bei denen im Verlauf der Erkrankung eine juvenile rheumatoide Arthritis (JRA) differentialdiagnostisch erwogen wurde

"gesicherte" juvenile rheumatoide Arthritis 1)	67
"nicht gesicherte" juvenile rheumatoide Arthritis 2)	6
Psoriasis-Arthritis	1
Morbus Crohn mit Begleitarthritis	2
Lupus erythematodes disseminatus	7
Sklerodermie	1
Dermatomyositis	2
rheumatisches Fieber	8
Infektarthritis	17
Arthritis bei Cytomegalie	1
Arthritis bei Yersiniainfektion	1
Tibiakopfabzess nach BCG-Impfung	1
Meningitis	2
akute lymphatische Leukämie	2
Neuroblastom	2
Morbus Scheuermann	1
Morbus Perthes	3
chronische Iridozyklitis (ohne Anhalt für rheumatische Gelenkerkrankung)	1
ungeklärte Diagnosen	9

1) gesichert nach den Diagnosekriterien der ARA für eine JRA

2) nicht gesichert nach den Kriterien der ARA für eine JRA, nicht auswertbare Krankengeschichte

3.2. Methodik

Nur die 67 Erkrankungsfälle, für die die Diagnose einer juvenilen rheumatoiden Arthritis gesichert werden konnte, wurden in die Auswertung der Studie einbezogen. Die meisten dieser Patienten wurden von uns unter Anleitung in der Rheuma-Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik untersucht und ihre Krankengeschichte mit dem behandelnden Arzt erörtert. Dabei wurde vor allem in jedem Einzelfall erwogen, welche Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit als Ausdruck der JRA zu bewerten waren und nicht als durch interkurrente andere Erkrankungen oder die Medikation bedingt. Hierbei seien Infektionskrankheiten, Gelenktraumen und Medikamentennebenwirkungen besonders erwähnt.
Die daraus resultierenden Informationen gingen zusätzlich zu denen in den Krankengeschichten dokumentierten Befunden in die Auswertung der Daten ein.

Die Patientendaten wurden mit den Verlaufsbögen der Rheumaambulanz der Universitäts-Kinderklinik, die wir leicht modifizierten, erfaßt. Sie sind am Ende der Arbeit beigefügt.

Die Auswertung der so erhobenen umfangreichen Einzeldaten erfolgte jeweils für alle Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis gemeinsam und außerdem gesondert für die einzelnen Verlaufsformen (nach Erkrankungsalter, Anzahl der befallenen Gelenke, systemischen Manifestationen sowie Rheumafaktorpositivität bzw. Rheumafaktornegativität) in Anlehnung an die Einteilung nach Schaller (56).

3.3. Untersuchungsergebnisse

Von den 67 Kindern mit einer gesicherten juvenilen rheumatoiden Arthritis waren 35 Mädchen und 32 Jungen. Das jüngste Kind erkrankte im Alter von 1;3 Jahren, das älteste mit 15;8 Jahren. Der Beobachtungszeitraum nach Erkrankungsbeginn betrug im Mittel etwa 37,5 Monate, wobei der kürzeste 6 Monate und der längste 14 Jahre umfaßte. Der Erstbehandlungstermin in der Universitäts-Kinderklinik lag zwischen 1962 und August 1982.

3.3.1. Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) und Geschlechtsrelation

Differenziert man die ausgewerteten Fälle von juveniler rheumatoider Arthritis nach ihrem Verlauf in die oben erwähnten fünf Untergruppen, so ergibt sich folgende Tabelle.

Tabelle 6: Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis mit Geschlechtsrelation

		Mädchen	Jungen	insgesamt
I.	systemische Verlaufsform	4	4	8
II.	seronegative Polyarthritis	10	10	20
III.	seropositive Polyarthritis	3	-	3
IV.	Oligoarthritis (mit frühem Beginn)	10	3	13
V.	Oligoarthritis (mit spätem Beginn)	8	15	23
	insgesamt	35	32	67

Diese Tabelle gibt auch Hinweise auf die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Untergruppen. Sie zeigt, daß bei den Verlaufsformen I und II jeweils zur Hälfte Jungen und Mädchen erkrankt sind, bei der Verlaufsform III ausschließlich Mädchen, bei der Verlaufsform IV vorwiegend Mädchen und der Verlaufsform V vorwiegend Jungen.

3.3.2. Allgemeine Ergebnisse

3.3.2.1. Alter der Patienten

In den folgenden Tabellen wird das Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn und bei der letzten in dieser Studie erfaßten Untersuchung, sowie der damit erfaßte Beobachtungszeitraum von 67 Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis, geordnet nach den Verlaufsformen, aufgezeigt.

Tabelle 7: Alter der Patienten bei der Verlaufsform I der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Nr.	Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes (Jahre)	Beobachtungszeitraum (Jahre)
1	11;0	13;6	2;6
2	6;10	12;4	5;6
3	2;6	11;0	8;4
4	10;11	13;8	1;9
5	4;9	15;2	10;5
6	8;0	11;10	3;10
7	8;0	14;2	6;2
8	2;4	3;1	0;7

Der Erkrankungsbeginn bei den Patienten der Verlaufsform I (systemischer Verlauf) lag zwischen 2;4 und 11;0 Jahren. Das Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes bewegte sich zwischen 3;1 und 15;2 Jahren. Der Beobachtungszeitraum betrug 0;7 bis 10;5 Jahre.

Tabelle 8: Alter der Patienten bei der Verlaufsform II der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Nr.	Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes (Jahre)	Beobachtungszeitraum (Jahre)
1	13;9	15;1	1;4
2	3;1	3;9	0;8
3	11;0	11;7	0;7
4	12;0	12;10	0;10
5	13;7	14;2	0;7
6	9;1	13;1	4;0
7	9;11	10;11	1;0
8	7;4	13;6	6;2
9	2;3	5;8	3;5
10	9;0	12;2	3;2
11	11;3	13;9	2;6
12	9;11	12;5	2;6
13	3;9	7;6	3;9
14	13;6	14;5	0;11
15	10;10	11;6	0;8
16	2;0	16;0	14;0
17	10;2	15;3	5;1
18	7;7	13;6	5;11
19	13;1	14;11	1;10
20	10;5	11;7	1;2

Der Erkrankungsbeginn erstreckt sich bei dieser Verlaufsform zwischen 2;0 und 13;9 Jahren, erfaßt also das ganze Kindesalter. Das Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes liegt zwischen 3;9 und 16;0 Jahren. Der Beobachtungszeitraum beträgt 0;7 bis 14;0 Jahre.

Tabelle 9: Alter der Patienten bei der Verlaufsform III der juvenilen rheumatoiden Artrhitis

Nr.	Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes (Jahre)	Beobachtungszeitraum (Jahre)
1	12;8	13;4	0;8
2	7;2	10;8	3;6
3	11;6	15;4	3;10

Hier liegt der Erkrankungsbeginn zwischen 7;2 und 12;8 Jahren. Das Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes bewegt sich zwischen 10;8 und 15;4 Jahren. Der Beobachtungszeitraum liegt zwischen 0;8 und 3;10 Jahren.

Tabelle 10: Alter der Patienten bei der Verlaufsform IV der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Nr.	Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes (Jahre)	Beobachtungszeitraum (Jahre)
1	3;10	5;10	2;0
2	1;3	2;11	1;8
3	2;1	3;2	1;1
4	2;1	5;9	3;8
5	2;9	3;4	0;7
6	3;1	3;7	0;6
7	1;8	8;0	6;4
8	3,8	4;9	1;1
9	3;8	5;11	2;3
10	3;9	5;6	1;9
11	2;0	4;10	2;10
12	3;10	5;7	1;9
13	4;5	6;10	2;5

Bei dieser Verlaufsform liegt der Erkrankungsbeginn im frühen Kindesalter und zwar zwischen 1;3 und 4;5 Jahren. Das Alter am Ende der Beobachtung liegt bei 2;11 bis 8;0 Jahre. Der Beobachtungszeitraum beträgt 0;6 bis 6;4 Jahre.

Tabelle 11: Alter der Patienten bei der Verlaufsform V der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Nr.	Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes (Jahre)	Beobachtungszeitraum (Jahre)
1	9;1	12;2	3;1
2	8;0	12;10	4;10
3	11;6	13;10	2;4
4	13;7	14;4	0;9
5	8;6	9;0	0;6
6	10;8	12;9	2;1
7	8;0	12;1	4;1
8	6;4	8;3	1;11
9	11;3	14;9	3;6
10	8;10	9;10	1;0
11	9;1	9;10	0;9
12	9;10	12;8	2;10
13	10;7	13;6	2;11
14	11;0	13;8	2;8
15	7;1	8;0	0;11
16	8;1	14;1	6;0
17	9;10	10;9	0;11
18	7;9	8;4	0;7
19	10;1	15;1	5;0
20	9;0	13;3	4;3
21	15;8	17;11	2;3
22	10;0	14;3	4;3
23	13;3	15;7	2;4

Bei der Verlaufsform V liegt der Erkrankungsbeginn erwartungsgemäß im späten Kindesalter zwischen 6;4 und 15;8 Jahren, das Alter am Ende des Beobachtungszeitraumes zwischen 8;0 und 17;11 Jahren, der Beobachtungszeitraum bei 0;6 bis 6;0 Jahren.

3.3.2.2. Krankheitsdynamik bei Beginn der Erkrankung

Tabelle 12: Akuter oder schleichender Beginn bei den fünf Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Verlaufsform		n	akut	schleichend
I.	viszerale Verlaufsform	8	7 (0,88)	1 (0,12)
II.	seronegative Polyarthritis	20	3 (0,15)	17 (0,85)
III.	seropositive Polyarthritis	3	1 (0,33)	2 (0,66)
IV.	Oligoarthritis (früh)	13	6 (0,46)	7 (0,54)
V.	Oligoarthritis (spät)	23	3 (0,13)	20 (0,87)

Die Zuordnung zur Gruppe mit akutem Beginn erfolgte, wenn plötzlich erhebliche, subjektive Beschwerden an den Gelenken oder anderen Organsystemen oder eindeutig erfaßbare Gelenkveränderungen (Schwellung, Erguß, Überwärmung, Rötung) auftraten.

Wir sehen, daß jede Verlaufsform sowohl schleichend als auch akut beginnen kann. Die meisten Kinder mit einem systemischen Verlauf erkranken aber akut (7 von 8). Kinder mit einer seronegativen polyarthritischen Verlaufsform und der späten Form der Oligoarthritis zeigen gehäuft einen schleichenden Beginn. Bei der seropositiven Polyarthritis und der frühen Form der Oligoarthritis treten die Erkrankungen etwa gleich oft schleichend und akut auf.

3.3.2.3. Heredität

Die Angaben zur Familienanamnese waren in den Krankengeschichten meist unvollständig oder fehlten ganz.
Bei den von uns unter Anleitung nachuntersuchten Patienten wurde besonders nach folgenden Erkrankungen in der Blutsverwandtschaft gefragt:

- rheumatische Erkrankungen
- Immun- und Autoimmunerkrankungen
- Kollagenosen
- Allergien
- Psoriasis

Insgesamt fand sich bei einem Drittel der Patienten eine positive Familienanamnese; bei den Patienten der Gruppe I einmal, bei der Gruppe II in 5 Fällen, bei der Gruppe III in einem Fall, bei der Gruppe IV in 5 Fällen und schließlich bei der Gruppe V in 9 Fällen.

Tabelle 13: Familienanamnesen bei den 8 Kindern mit einer viszeralen Verlaufsform der JRA (I)

1	Patient	Vater	- "Rheuma"
		Mutter der Mutter	- JRA
		Schwester der Mutter	- "Rheuma"

Tabelle 14: Positive Familienanamnesen bei 20 Kindern mit seronegativer polyarthritischer Verlaufsform (II)

5	Patienten	1. Schwester	-	JRA
		2. Vater	-	Gicht
		Mutter	-	Hautjucken
		3. Bruder der Mutter	-	Spondylitis ankylosans
		Mutter	-	Psoriasis
		4. Großmutter	-	Rheuma
		Großvater	-	Rheuma
		5. Bruder	-	Rheuma

Tabelle 15: Positive Familienanamnesen bei 3 Kindern mit seropositiver polyarthritischer Verlaufsform (III)

1	Patient	1. Großmutter	-	Arthritis
		Großmutter	-	Rheuma
		Onkel	-	Rheuma

Tabelle 16: Positive Familienanamnesen bei 13 Kindern mit frühbeginnender mon- oder oligoarthritischer Verlaufsform (IV)

5 Patienten	1. Vater	- Ekzem
	Mutter	- rheumatische Erkrankung
	Onkel	- JRA
	2. Großvater	- JRA
	3. Tante	- Rheuma
	4. Vater	- Purpura als Kind
	5. Vater	- Heuschnupfen

Tabelle 17: Positive Familienanamnesen bei 23 Kindern mit spätbeginnender mon- oder oligoarthritischer Verlaufsform (V)

9 Patienten	1. Großvater	- PCP
	2. Vater	- Wirbelsäulenerkrankung (Spondylitis ankylosans?)
	3. Großmutter	- Rheuma
	4. Mutter	- Periarthritis
	5. Großvater	- Rheuma
	6. Großmutter	- Psoriasis
	Großmutter	- Osteochondrosis
	7. Großmutter	- Allergie
	8. Mutter	- Polyarthritis
	9. Onkel	- Arthritis

3.3.3. Gelenksymptomatik

3.3.3.1. Befallene Gelenke bei den einzelnen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Die verschiedenen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis, entsprechend der Einteilung nach Schaller (56), lassen bestimmte Muster im Befall der Gelenke erwarten. Unter Berücksichtigung der ARA-Kriterien werden in der folgenden Tabelle die befallenen Gelenke entsprechend der Auswertung des eigenen Krankengutes summarisch aufgeführt. Die Zuordnung eines Patienten zu einer Verlaufsform kann in manchen Fällen durch ein bestimmtes Muster des Gelenkbefalles erleichtert werden. Einige Befallslokalisationen haben dadurch möglicherweise eine hohe diagnostische Bedeutung.

Tabelle 18: Die bei den Patienten des eigenen Krankengutes im Verlauf der juvenilen rheumatoiden Arthritis befallenen Gelenke nach Verlaufsformen differenziert (+) = befallen (-) = nicht befallen

Gelenke	Verlaufsformen				
	I	II	III	IV	V
HWS	+	+	+	+	-
BWS	-	+	-	-	-
IWS	+	+	-	-	-
Iliosakralgelenk	-	-	-	-	+
Schultergelenk	+	+	-	+	+
Ellbogengelenk	+	+	+	+	+
Handgelenk	+	+	+	+	+
Fingergrundgelenk	+	+	+	+	+
Fingermittelgelenk	+	+	+	-	+
Fingerendgelenk	-	+	-	-	-
Hüftgelenk	+	+	+	+	+
Kniegelenk	+	+	+	+	+
Sprunggelenk	+	+	+	+	+
Mittelfuß	+	+	+	-	-
Zehengrundgelenk	+	+	-	-	+
Zehenmittelgelenk	+	+	-	-	+
Zehenendgelenk	+	-	-	-	-
temporomandibuläres Gelenk	+	-	-	-	-

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß bei der seronegativen, polyartikulären Verlaufsform (II) nahezu alle Gelenke befallen sein können, mit Ausnahme der Iliosakralgelenke, der Zehenendgelenke sowie der temporomandibulären Gelenke.
Für die Verlaufsform I läßt die Tabelle erkennen, daß die Brustwirbelsäule (BWS), das Iliosakralgelenk und die Fingerendgelenke nie befallen wurden. Weiter fällt auf, daß nur bei der Verlaufsform V. die Iliosakralgelenke befallen waren.
Insgesamt waren bei den Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis im Krankengut dieser Studie bevorzugt Ellbogengelenke, Handgelenke, Fingergrundgelenke, Kniegelenke, Sprunggelenke sowie Hüftgelenke am Krankheitsgeschehen beteiligt.
Ein Befall der temporomandibulären Gelenke wurde nur bei einem Patienten dokumentiert.

3.3.3.2. Häufigkeit des Befalls einzelner Gelenke bei den fünf Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA)

Das Muster, nach dem die Gelenke durch den Krankheitsprozeß in Mitleidenschaft gezogen wurden, ist in seiner Bedeutung eingeschränkt durch die unterschiedliche Häufigkeit des Befalls der einzelnen Gelenke. Deshalb wurden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung der 5 Verlaufsformen der JRA, die Gelenke nach der Gesamthäufigkeit ihres Befalls geordnet. Die Tabelle zeigt ferner bei wievielen Patienten jeweils ein Gelenkbefall dokumentiert wurde.

Tabelle 19: Häufigkeit des Befalls einzelner Gelenke bei juveniler rheumatoider Arthritis

Gelenke	insgesamt		Verlaufsform				
	n=67 Anzahl	%	I n=8	II n=20	III n=3 Anzahl	IV n=13	V n=23
Kniegelenk	57	85	7	17	3	13	17
Sprunggelenk	37	55	6	17	3	2	9
Handgelenk	25	37	4	13	3	1	4
Fingergrundgelenk	20	30	6	10	1	1	2
Ellbogengelenk	19	28	3	11	2	2	1
Hüftgelenk	19	28	4	7	1	1	6
Fingermittelgelenk	13	19	3	8	1	0	1
Mittelfußgelenk	9	13	2	6	1	0	0
Zehengrundgelenk	8	12	2	3	0	0	3
Schultergelenk	6	9	1	1	0	1	3
Halswirbelsäule	5	8	2	1	1	1	0
Fingerendgelenk	4	6	0	3	0	0	1
Zehenmittelgelenk	3	5	1	1	0	0	1
Lendenwirbelsäule	2	3	1	1	0	0	0
Brustwirbelsäule	1	2	0	1	0	0	0
Iliosakralgelenke	1	2	0	0	0	0	1
Mandibulargelenke	1	2	1	0	0	0	0
Zehenendgelenk	1	2	1	0	0	0	0

Betrachtet man die Gesamtheit aller Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis, so fällt auf, daß im eigenen Krankengut vor allem Knie-, Sprung- und Handgelenke vom Entzündungsprozeß betroffen sind. Differenziert man nach den Verlaufsformen, so zeigen sich jedoch bestimmte Befallsmuster:

Verlaufsform I: Kniegelenke, Sprunggelenke, Fingergrundgelenke, Handgelenke, Hüftgelenke

Verlaufsform II: Kniegelenke, Sprunggelenke, Handgelenke, Ellbogengelenke, Fingergrundgelenke

Verlaufsform III: Handgelenke, Kniegelenke, Sprunggelenke, Ellbogengelenke

Verlaufsform IV: Kniegelenke

Verlaufsform V: Kniegelenke, Sprunggelenke, Hüftgelenke, Iliosakralgelenke

3.3.3.3. Anzahl der im Verlauf der Erkrankung befallenen Gelenke bei juveniler rheumatoider Arthritis

In der folgenden Tabelle ist die Anzahl der befallenen Gelenke dargestellt, ebenfalls differenziert nach den fünf Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis.

Tabelle 20: Anzahl der im Verlauf der Erkrankung befallenen Gelenke bei juveniler rheumatoider Arthritis (A = Anzahl; r.H. = relative Häufigkeit)

Anzahl der befallenen Gelenke	10 oder mehr Gelenke		5 bis einschl. 9 Gelenke		4 Gelenke		3 Gelenke		2 Gelenke		1 Gelenk	
	Polyarthritis				Oligoarthritis						Monarthritis	
Verlaufsform	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.
I n=8	4	0,5	4	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0
II n=20	5	0,25	15	0,75	0	0	0	0	0	0	0	0
III n=3	1	0,33	2	0,66	0	0	0	0	0	0	0	0
IV n=13	0	0	0	0	3	0,23	2	0,16	1	0,08	7	0,54
V n=23	0	0	0	0	10	0,43	4	0,17	3	0,13	6	0,26

Es fällt auf, daß bei der viszeralen Verlaufsform (I) sowohl qualitativ - was an anderer Stelle näher erörtert wird - als auch quantitativ ein sehr starker Gelenkbefall zu beobachten ist. Jeweils bei 4 von 8 Kindern sind mehr als 5 bzw. mehr als 10 Gelenke befallen. Bei den polyartikulären Formen (II;III) sind am häufigsten 5 bis einschließlich 9 Gelenke befallen. In den Untergruppen der Oligoarthitis ist bei der frühen Form (IV) in mehr als der Hälfte der Fälle nur ein Gelenk befallen (Monarthritis) und ein nahezu umgekehrtes Bild zeigt sich bei der späten Form (V), wo fast die Hälfte der Patienten einen Befall von 4 Gelenken aufweist.

3.3.3.4. Gelenkbefall bei Erkrankungsbeginn

In der Untergruppe I, der viszeralen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis, fand sich in den polyarthritisch beginnenden Fällen auch zu Beginn der Erkrankung immer schon eine systemische Symptomatik. In zwei Fällen dieser Untergruppe fehlten jedoch zu Beginn Gelenksymptome; diese traten erst im weiteren Krankheitsverlauf zur viszeralen Symptomatik hinzu; einmal nach 10 Monaten als Oligoarthritis, aus der sich nach weiteren 23 Monaten eine Polyarthritis entwickelte, und im anderen Fall trat nach 6 Monaten eine Polyarthritis auf.

Jede der Untergruppen der juvenilen rheumatoiden Arthritis kann als Monarthritis beginnen; am häufigsten war das im untersuchten Krankengut bei der frühbeginnenden oligoartikulären Form zu beobachten, in 10 Fällen bei 13 Erkrankten dieser Verlaufsform. Bei 3 dieser Patienten entwickelte sich aus der Monarthritis im weiteren Krankheitsverlauf eine Oligoarthritis.

Tabelle 21: Gelenkbefall bei Erkrankungsbeginn von Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis
(A = Anzahl; r.H. = relative Häufigkeit)

Untergruppe		Polyarthritis		Oligoarthritis		Monarthritis		ohne Gelenkbeteiligung	
		A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.
I	n=8	5	0,63	0	0	1	0,13	2	0,25
II	n=20	8	0,40	5	0,25	7	0,35	0	0
III	n=3	1	0,33	1	0,33	1	0,33	0	0
IV´	n=13	0	0	3	23	10	0,77	0	0
V	n=23	0	0	14	61	9	0,39	0	0

3.3.4. Extraartikuläre Symptomatik

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Untersuchung des eigenen Krankengutes bezüglich der extraartikulären Symptomatik bei juveniler rheumatoider Arthritis, nach Verlaufsformen geordnet, einander gegenübergestellt. Einige Symptome dieses nicht artikulären Befalls sind leicht prüfbar (Fieber, Lymphknotenvergrößerung, Spleno- oder Hepatomegalie, Hautveränderungen).

Tabelle 22: Leicht prüfbare Symptome eines extraartikulären Befalls im Rahmen einer juvenilen rheumatoiden Arthritis und die Häufigkeit eines positiven Befundes im eigenen Patientengut
(A = Anzahl; r.H. = relative Häufigkeit)

Verlaufsform	I		II		III		IV		V	
	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.
	n=8		n=20		n=3		n=13		n=23	
Fieber > 39°C	8	1,0	13	0,65	1	0,33	6	0,46	5	0,22
Lymphknoten-schwellung	4	0,5	6	0,3	0	0	5	0,38	4	0,18
Splenomegalie	4	0,5	1	0,05	1	0,33	0	0	1	0,04
Hepatomegalie	8	1,0	3	0,15	1	0,33	0	0	1	0,04

Remittierendes oder intermittierendes Fieber über 39°C konnte bei allen fünf Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis bei Kindern beobachtet werden. Lymphknotenvergrößerungen (über Bohnengröße) fanden sich ebenfalls bei allen Verlaufsformen mit Ausnahme der seropositiven Arthritis (Verlaufsform III). Befunde, die auf den Halsbereich beschränkt waren, wurden nicht als positiver Lymphknotenbefund berücksichtigt.

Eine Hepatomegalie fand sich häufiger im Patientengut als eine Splenomegalie. Dabei bestand eine Hepatomegalie in allen Fällen eines systemischen Verlaufs, jedoch bei keinem Patienten mit einer frühbeginnenden, oligoartikulären juvenilen rheumatoiden Arthritis; bei dieser Verlaufsform IV wurde auch in keinem Fall eine Splenomegalie nachgewiesen. Eine Splenomegalie fand

sich jedoch in der Hälfte der Fälle der Verlaufsform I (systemische Verlaufsform).

Im folgenden wird über extraartikuläre Symptome berichtet, deren Prüfung aufwendiger ist oder deren Zuordnung zum rheumatischen Krankheitsprozeß nicht sicher möglich war.

Eine kardiale Symptomatik kann auskultatorisch, röntgenologisch, elektrokardiographisch oder sonographisch objektiviert werden. Eine kardiale Beteiligung im Rahmen der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde angenommen, wenn sich auch Störungen der Erregungsbildung, Erregungsleitung oder Erregungsrückbildung fanden.
Ein isoliertes Herzgeräusch, das häufig festzustellen war, wurde nicht als Zeichen einer kardialen Beteiligung sondern als akzidentell angesehen.
Typische Zeichen einer rheumatisch bedingten Kardiopathie fanden sich nur bei der Verlaufsform I (der systemischen Verlaufsform) der juvenilen rheumatoiden Arthritis. (Tab.23).

Tabelle 23: Kardiale Beteiligung bei juveniler rheumatoider Arthritis

Typ		Anzahl	relative Häufigkeit
I	n = 8	6	0,75
II	n = 20	0	0
III	n = 3	0	0
IV	n = 13	0	0
V	n = 23	0	0

Im einzelnen fanden sich folgende Veränderungen:

1 x - Perimyokarditis

3 x - Störungen der Erregungsleitung

1 x inkompletter Rechts- Schenkel- Block
1 x links- anteriorer Hemiblock
1 x AV - Block

1 x - Pankarditis mit Kardiomegalie und Perikardreiben

1 x - Perikarditis mit supraventrikulären Extrasystolen

Falls bei der allgemeinen, körperlichen Untersuchung der Verdacht auf eine Mitbeteiligung der Lunge am Krankheitsgeschehen bestand, wurden weitergehende, diagnostische Maßnahmen (Thorax-Röntgen, Lungenfunktionsuntersuchung, u.a.) in jedem Fall durchgeführt.

Tabelle 24: Lungenbeteiligung bei juveniler rheumatoider Arthritis

Verlaufsform	Anzahl	relative Häufigkeit
I n = 8	5	0,62
II n = 20	0	0
III n = 3	2	0,66
IV n = 13	0	0
V n = 23	0	0

Bei den 5 Patienten mit Lungenbeteiligung der Untergruppe I fanden sich im einzelnen folgende Befunde:

1 x - Pleuritis

1 x - Pleuraerguß

2 x - Pneumonie mit Pleuraerguß, Pleuritis und restriktiven Lungenveränderungen

1 x - restriktive und obstruktive Lungenveränderungen

Bei den 2 Patienten der Verlaufsform III wurden folgende Befunde erhoben:

1 x - Lungenfibrose

1 x - restriktive Lungenveränderungen

Im gesamten Patientengut ließ sich in keinem Fall ein Zusammenhang zwischen Nierensymptomen und der juvenilen rheumatoiden Arthritis sichern; insbesondere ließ sich in keinem der Fälle eine Amyloidose der Niere oder Darmschleimhaut nachweisen. Hinzu kommt eine sehr mangelhafte Dokumentation der Untersuchungswerte, die offenläßt, ob die "Nierenbeteiligung" als Nebenwirkung durch Medikamente hervorgerufen worden ist oder im Rahmen der Grundkrankheit auftrat.

Tabelle 25: Nieren-Symptome bei juveniler rheumatoider Arthritis

Verlaufsform		Anzahl	relative Häufigkeit
I	n = 8	2	0,25
II	n = 20	0	0
III	n = 3	0	0
IV	n = 13	1	0,08
V	n = 23	2	0,09

Bei den 2 Patienten der Gruppe I fanden sich je einmal eine Infektion und einmal eine Klopfschmerzhaftigkeit mit Albuminurie. Die 3 anderen Fälle (1 Patient in Gruppe IV, 2 Patienten in Gruppe V) waren nicht einzuordnen.

Auch bei den gastro-intestinalen Symptomen war es nicht sicher möglich, eine Beziehung zur Grunderkrankung oder Medikation herzustellen. Eine ungenaue Dokumentation bzw. nicht objektivierbare Angaben über Beschwerden durch die Patienten bzw. deren Eltern ließ eine exakte Einschätzung nicht zu.

Tabelle 26: Gastro-intestinale Symptome bei juveniler rheumatoider Arthritis

Verlaufsform	Anzahl	relative Häufigkeit
I n = 8	3	0,38
II n = 20	0	0
III n = 3	1	0,33
IV n = 13	0	0
V n = 23	3	0,13

Bei den 3 Patienten der Verlaufsform I fanden sich folgende Angaben:

1 x - Erbrechen
1 x - Enteritis
1 x - Erbrechen mit Bauchschmerzen

Bei dem Patienten der Verlaufsform III fand sich eine schon Jahre vor dem Beginn der juvenilen rheumatoiden Arthritis diagnostizierte und therapierte Colitis ulcerosa. Dieser Fall wird gesondert in der Diskussion erörtert.
Bei den 3 Patienten aus der Gruppe V wurden folgende Befunde erhoben:

1 x - Durchfälle und Erbrechen (unter Voltaren®)
1 x - Magenschmerzen und Erbrechen
1 x - Übelkeit und Erbrechen

Die Dokumentation der Hautbefunde machte eine nachträgliche Beurteilung und Wertung als sicher JRA - bedingt oft sehr schwierig. Deshalb werden die einzelnen Hautbefunde differenziert für jede Untergruppe im Anschluß an die folgende Tabelle aufgeführt. Die nicht in Klammern stehenden Befunde wurden von den behandelnden Ärzten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als sicher JRA - bedingt angesehen. Bei den in Klammern stehenden Hautbefunden wurde Medikamentenbedingheit und ebenso eine andere sie bedingende Erkrankung weitgehend ausgeschlossen.

Tabelle 27: Hautveränderungen bei juveniler rheumatoider Arthritis
(A = Anzahl; r.H. = relative Häufigkeit)

Verlaufsform		beschriebene Hautveränderungen insgesamt		mit hoher Wahrscheinlichkeit JRA- bedingt	
		A	r.H.	A	r.H.
I	n=8	7	0,88	6	0,75
II	n=20	13	0,65	8	0,40
III	n=3	2	0,66	2	0,66
IV	n=13	7	0,54	5	0,38
V	n=23	12	0,52	6	0,26

Im einzelnen wurden die Hautveränderungen in den Untergruppen wie folgt beschrieben:

bei der Verlaufsform I

3 x - makulopapulöses Exanthem
1 x - Rash
1 x - subkutane Knötchen
1 x - rheumatisches Exanthem und Pusteln
(1 x - Hautathrophie und Ödem)

bei der Verlaufsform II

5 x - makulopapulöses Exanthem
1 x - Rash
2 x - subkutane Knötchen
(1 x - juckende Effloreszenzen)
(1 x - livide Verfärbung)
(1 x - Teleangiektasien)
(1 x - Urtikaria)
(1 x - Hämatom)

bei der Verlaufsform III

2 x - makulopapulöses Exanthem

bei der Verlaufsform IV

3 x - makulopapulöses Exanthem
1 x - Rash
1 x - subkutane Knötchen
(2 x - Hämatome)

bei der Verlaufsform V

4 x - makulopapulöses Exanthem
2 x - subkutane Knötchen
(3 x - Petechien)
(1 x - Psoriasis)
(1 x - Herpes labialis)
(1 x - Ödem, Effloreszenzen und Petechien)

Die Augen sind bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis sowohl durch den rheumatischen Entzündungsprozeß als auch durch Nebenwirkungen der Therapie gefährdet. Im während des Untersuchungszeitraumes dieser Studie betreuten Patientengut fand sich nur in der Gruppe der Verlaufsform III, der Rheumafaktor-positiven, polyartikulären, kein Patient mit einer Augenbeteiligung; dieser Gruppe waren jedoch nur 3 Patienten zuzuordnen und da sie in ihrem Verlauf der adulten rheumatoiden Arthritis entspricht, müßte man bei einem größeren Patientengut auch in dieser Gruppe, wenn auch nicht so häufig wie in den anderen, mit einer okulären Manifestation rechnen.

Tabelle 28: Augenbeteiligung bei juveniler rheumatoider Arthritis

Verlaufsform	Anzahl	relative Häufigkeit
I n = 8	3	0,38
II n = 20	3	0,15
III n = 3	0	0
IV n = 13	3	0,23
V n = 23	3	0,14

Im einzelnen fanden sich bei den Patienten im Verlauf der Erkrankung folgende Befunde:

bei der Verlaufsform I

1 x - Steroidkatarakt bds. mit subkapsulärer Poltrübung
1 x - Permeabilitätskatarakt
1 x - Konjunktivitis

bei der Verlaufsform II

2 x - Konjunktivitis bds.
1 x - Konjunktivitis

bei der Verlaufsform IV

1 x - chron. Iridozyklitis bds.
1 x - Iridozyklitis

bei der Verlaufsform V

1 x - chron. Iridozyklitis bds. und Katarakt
1 x - Konjunktivitis bds.
1 x - Iritis und Konjunktivitis

Als Indikatoren einer Einschränkung des Allgemeinbefindens sowie als Parameter der behinderten Gelenkfunktion wurden Gehstrecke, Treppensteigen, Morgensteifigkeit, Müdigkeit, Stimmung, Schulverhalten und Schulerfolg, Spielverhalten und Appetit einzeln erfragt und bewertet. Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse für die fünf Untergruppen der juvenilen rheumatoiden Arthritis rein qualitativ wieder.

Tabelle 29: Anteil der Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis und subjektiver Einschränkung der Gelenkfunktion oder des Allgemeinbefindens (A = Anzahl; r.H. = relative Häufigkeit)

Beurteilungsparameter	Verlaufsform									
	I n = 8		II n = 20		III n = 3		IV n = 13		V n = 23	
	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.	A	r.H.
Gehstrecke u/o Treppensteigen beeinträchtigt	7	0,88	14	0,70	3	1,00	11	0,85	15	0,65
Morgensteifigkeit vorhanden	6	0,75	14	0,70	3	1,00	6	0,46	10	0,43
Müdigkeit, beeinträchtigte Stimmung	7	0,88	10	0,50	2	0,66	3	0,23	5	0,22
Schule, Spiel, Appetit beeinträchtigt	6	0,75	9	0,45	2	0,66	2	0,15	5	0,22

Eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und der Gelenkfunktion fand sich erwartungsgemäß häufig bei den Patienten der Verlaufsformen I und III, etwas weniger stark ausgeprägt bei der Verlaufsform II.

Bei den Formen IV und V war das Allgemeinbefinden nur bei weniger als einem Viertel der Patienten eingeschränkt.

3.3.5. Pathologische Laborbefunde bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis

Für die juvenile rheumatoide Arthritis gibt es keine beweisenden Laborbefunde. Man findet jedoch häufig Veränderungen des Blutbildes (Anämie, Leukozytose) sowie BSG - Erhöhungen und erhöhte Werte der Akute-Phase-Proteine.

Die Vielzahl von Parametern, die somit verändert sein können, läßt eine routinemäßige Bestimmung bei allen Patienten und wiederholt im Verlauf der Erkrankung unrealistisch erscheinen. Naheliegend ist, daß bei Patienten mit stark ausgeprägten Krankheitszeichen oder extraartikulären Symptomen mehr Untersuchungen durchgeführt werden, als bei Kindern mit geringen Veränderungen und gutem Ansprechen auf die eingeleitete Therapie.
Auch war zum Krankheitsbeginn häufig die Symptomatik so ausgeprägt, daß bei Dominanz der systemischen Manifestationen eine juvenile rheumatoide Arthritis zunächst nicht in Erwägung gezogen wurde; oder eine sofort eingeleitete symptomatische Therapie ließ die Bestimmung bestimmter Parameter zu diesem Zeitpunkt nicht aussagekräftig erscheinen. Außerdem wurden einige Patienten zu Beginn der Erkrankung noch nicht durch die Rheumaambulanz der Universitäts-Kinderklinik betreut. Aus diesen Gründen ist die Frequenz der bei Krankheitsbeginn dokumentierten Untersuchungsbefunde niedrig; die in den Tabellen in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen daher nicht der Häufigkeit der zu erwartenden Veränderungen der entsprechenden Parameter.
Die Beurteilungskriterien der einzelnen Parameter werden jeweils in den Legenden oder Begleittexten der Tabellen aufgeführt.

Im einzelnen wird dieser Abschnitt über die pathologischen Laborbefunde bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis unterteilt in Veränderungen des Blutbildes (Hämoglobin, Leukozytenzahl, Blutsenkungsreaktion), Entzündungsparameter (Akute Phase-Proteine, Serumeisen- und Serumkupferspiegel) und serologische Befunde (Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper, HLA - B27).

3.3.5.1. Blutbildveränderungen bei juveniler rheumatoider Arthritis

Als technisch einfach zu bestimmender Parameter wurde bei allen Kindern die Blutsenkungsgeschwindigkeit untersucht.

Tabelle 30: Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen bei juveniler rheumatoider Arthritis zu Beginn der Erkrankung

Befund BSG	Verlaufsform I n=8	II n=20	III n= 3	IV n=13	V n=23
> 60 mm/h	4	5	1	2	2
> 40 mm/h	1	3	0	1	6
> 20 mm/h	3	8	2	1	4
< 20 mm/h	0	3	0	6	9
nicht untersucht bzw. dokumentiert	0	1	0	3	0

Tabelle 31: Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf

Befund BSG	Verlaufsform I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
> 60 mm/h	7	8	1	3	6
> 40 mm/h	1	5	0	1	4
> 20 mm/h	0	5	2	4	13
< 20 mm/h	0	2	0	5	0
nicht untersucht bzw. dokumentiert	0	0	0	0	0

Die Werte der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) dokumentieren die hohe Entzündungsaktivität bei der Verlaufsform I. 7 von 8 Patienten (relative Häufigkeit 0,88) zeigten im Krankheitsverlauf eine sehr starke BSG - Erhöhung. Bei 13 von 20 Patienten der Rheumafaktor - negativen polyartikulären Verlaufsform war die BSG stark bis sehr stark erhöht. Bei den 3 Patienten der Rheumafaktor - positiven Verlaufsform III zeigten sich im Krankheitsverlauf keine wesentlichen Schwankungen der pathologischen Blutsenkungsreaktionen. Einer dieser Patienten hatte eine sehr stark beschleunigte, zwei eine gering beschleunigte BSG. Die BSG-Erhöhung bei den mon- und oligoartikulären Verlaufsformen waren insgesamt weniger ausgeprägt.

Eine mögliche Manifestation der juvenilen rheumatoiden Arthritis ist eine Anämie. Als Kriterium für den Schweregrad dieser durch die Grunderkrankung bedingten ("Infekt")-Anämie wurde bei allen Patienten die Hämoglobinkonzentration im Blut zu Beginn und mehrfach im Verlauf der Erkrankung bestimmt. Bei der Auswertung benutzten wir folgende Klassifikation:

leichte Anämie	Hb	12,7 - 10,4 g%
mäßige Anämie	Hb	10,3 - 8,5 g%
schwere Anämie	Hb	unter 8,5 g%

Tabelle 32: Hämoglobin-Konzentration bei juveniler rheumatoider Arthritis zu Beginn der Erkrankung

Befund Hb	Verlaufsform I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
leichte Anämie	1	12	2	3	14
mäßige Anämie	2	1	0	2	0
schwere Anämie	0	0	0	0	0
nicht untersucht bzw. dokumentiert	5	7	1	8	9

Tabelle 33: Hämoglobin-Konzentration bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf

Befund Hb	Verlaufsform I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
leichte Anämie	2	13	0	9	14
mäßige Anämie	0	5	0	2	1
schwere Anämie	6	0	0	0	0
nicht untersucht bzw. dokumentiert	0	0	0	0	0
Normbereich	0	2	3	2	8

Eine schwere Anämie bekamen 6 von 8 Kindern (75 %) aus der Gruppe I. Zwei Kinder in dieser Untergruppe hatten eine leichte Anämie.
Bei Krankheitsbeginn hatten in der Gruppe der Verlaufsform II 13 Kinder eine leichte bis mäßige Anämie. Im Krankheitsverlauf stieg die Zahl auf insgesamt 18 von 20 Kindern (90 %), wobei 13 Kinder eine leichte, 5 eine mäßige Anämie aufwiesen. In der Gruppe III konnte man am Beginn der Erkrankung bei 2 Kindern eine leichte Anämie diagnostizieren. Im Krankheitsverlauf bewegte sich der Hb-Wert bei allen Kindern dieser Gruppe im Normbereich. Auch bei den oligoartikulären Formen lag der Prozentsatz der Kinder mit leichter Anämie bei 69 % in der Gruppe IV und bei 61 % in der Gruppe V sowie bei 16 % bzw. 4 %, die eine mäßige Anämie aufwiesen.
Es geht also aus der Tabelle hervor, daß erwartungsgemäß nur bei der Verlaufsform I eine sehr starke Hb-Erniedrigung vorliegt.

Tabelle 34: Leukozytenzahl bei juveniler rheumatoider Arthritis zu Beginn der Erkrankung

Befund	Verlaufsform				
Leukozytenzahl	I n=8	II n=20	III n=3	IV n= 13	V n=23
Leukozytose > 10000/mm^3	4	7	0	5	6
Leukopenie < 5000/mm^3	1	0	0	0	3
Normbereich	3	10	3	5	10
nicht untersucht bzw. dokumentiert	0	3	0	3	4

Tabelle 35: Leukozytenzahl im Verlauf der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Befund Leukozytenzahl	Verlaufsform I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
Leukozytose > 10000/mm^3	7	11	3	8	9
Leukopenie < 5000/mm^3	1	2	1	0	4
Normbereich	0	7	0	5	7
nicht untersucht bzw. dokumentiert	0	0	0	0	3

Ein Patient der Verlaufsform I hatte zu Beginn der Erkrankung und im weiteren Verlauf mehrfach erniedrigte Leukozytenzahlen; bei ihm war die Leukozytenzahl zu keinem Zeitpunkt der Erkrankung erhöht.
Ein Patient der Verlaufsform III hatte zu Beginn der Erkrankung normale und im Verlauf sowohl erhöhte als auch erniedrigte Leukozytenzahlen. Es fällt auf, daß in allen Gruppen im Krankheitsverlauf eine Zunahme der Leukozytosen bzw. Leukozytopenien auftrat. Alle 8 Patienten der Gruppe I hatten eine Veränderung (7 von 8 = 87,5 % wiesen eine Leukozytose auf, einer eine Leukozytopenie). Bei den polyartikulären Formen war ein ähnliches Verhalten der Leukozyten festzustellen. In Gruppe II hatten 55 % der Kinder eine Leukozytose, 10 % eine Leukozytopenie; bei der Verlaufsform III waren bei allen Kindern die Werte pathologisch verändert. Auch bei den Oligoarthritiden ließ sich eine Normabweichung in über der Hälfte der Fälle feststellen (bei der Verlaufsform IV in 61,5 %, bei der Verlaufsform V in 56,5 %).

3.3.5.2. Weitere Entzündungsparameter bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis

Die Dissoziation von Serumeisen- und Serumkupferspiegeln wird bei der adulten rheumatoiden Arthritis als typischer Befund beschrieben. Im Folgenden sind die entsprechenden Parameter der Patienten des eigenen Krankengutes dargestellt.

Tabelle 36: Eisenspiegelerniedrigung im Serum bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf (in Klammern erniedrigte Eisenspiegel bei Erkrankungsbeginn)

Befund Serumeisen	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erniedrigt	7 (1)	10 (9)	2 (1)	6 (5)	4 (2)
Normbereich	0	4	0	2	14 (10)
nicht untersucht bzw. dokumentiert	1 (7)	6 (7)	1 (2)	5 (8)	5 (11)

Die Patienten der Verlaufsform I, II und III zeigten im Krankheitsverlauf überwiegend erniedrigte Serumeisenspiegel. Bei den oligoartikulären Formen war dies nur in wenigen Fällen zeitweise festzustellen.

Im gleichen Maße, wie bei der viszeralen Verlaufsform (I) und bei den polyartikulären Formen (II, III) die Serumeisenspiegel erniedrigt waren, fand sich bei ihnen auch eine Erhöhung der Serumkupferspiegel.

Tabelle 37: Kupferspiegelerhöhung im Serum bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf (in Klammern erhöhte Kupferspiegel bei Erkrankungsbeginn)

Befund Serumkupfer	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erhöht	6 (0)	10 (8)	3 (1)	5 (4)	9 (6)
Normbereich	1 (2)	3 (2)	0 (0)	6 (2)	7 (5)
nicht untersucht bzw. dokumentiert	1 (6)	7 (10)	0 (2)	2 (7)	7 (12)

Die Normbereiche für Eisen betragen 60 - 180 µg/dl und für Kupfer 65 - 165 µg/dl.

Als ein weiterer Entzündungsparameter wurde das Komplementsystem untersucht. Die folgende Tabelle gibt das Verhalten des gesamthämolytischen CH_{50} bzw. CH_{100} wieder. Dieser Befund war von allen das Komplementsystem betreffenden am besten dokumentiert.

Tabelle 38: Erhöhung des gesamthämolytischen Komplements CH_{100}/CH_{50} bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf (in Klammern Befunde bei Erkrankungsbeginn)

Befund CH_{100}/CH_{50}	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erhöht	6 (0)	15 (5)	2 (0)	2 (2)	10 (7)
Normbereich	1 (0)	0 (2)	1 (0)	10 (1)	11 (4)
nicht untersucht bzw. dokumentiert	1 (8)	5 (13)	0 (3)	1 (10)	2 (12)

Bei der Bewertung wurde eine Erhöhung des gesamthämolytischen Komplements dann angenommen, wenn mindestens einer der beiden Tests eine erhöhte Aktivität aufwies.
Bei den meisten Patienten waren aber sowohl CH_{100} als auch CH_{50} erhöht. Als Normbereich für CH_{100} gelten Werte zwischen 45 und 140 U/ml, für CH_{50} zwischen 19,5 und 60,0 U/ml bzw. 80 bis 120 % der Norm. Bei den Verlaufsformen I und II waren es jeweils 3/4, bei der Verlaufsform III 2/3 und bei der Verlaufsform V fast die Hälfte der Patienten, die eine Erhöhung der gesamthämolytischen Komplementaktivität aufwiesen.

Transferrin wurde ebenfalls als Entzündungsparameter untersucht und bewertet, wobei Werte von 200 bis 400 mg/dl als normal angesehen wurden. Bei über der Hälfte der daraufhin untersuchten Patienten fand sich eine Transferrinerhöhung, bei keinem ein erniedrigter Transferrinwert.

Tabelle 39: Erhöhung des Transferrin bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf (in Klammern bei Krankheitsbeginn)

Befund Transferrin	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erhöht	3 (0)	8 (5)	2 (1)	6 (1)	10 (2)
Normbereich	3 (0)	5 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (3)
nicht untersucht bzw. dokumentiert	2 (8)	7 (12)	0 (1)	6 (11)	10 (18)

Das Serumferritin wurde nur bei wenigen Patienten untersucht und lag bei der Mehrzahl von ihnen unterhalb des Normbereichs von 7 bis 142 µg/l ($\bar{X}$ = 30 µg/l).

Tabelle 40: Erniedrigung des Ferritin bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf (in Klammern bei Krankheitsbeginn)

Befund Ferritin	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erniedrigt	0 (0)	4 (2)	2 (2)	3 (1)	5 (1)
Normbereich	1 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
nicht untersucht bzw. dokumentiert	7 (8)	14 (17)	1 (1)	10 (12)	16 (20)

Erniedrigungen des Haptoglobinspiegels im Serum finden sich bei vermehrt auftretendem Hämoglobin im Blut als Folge einer intra- oder extravasalen Hämolyse, als Folge schwerer Leberparenchymschäden oder gelegentlich beim nephrotischen Syndrom, Erhöhungen des Serum-Haptoglobinspiegels finden sich bei akuten und chronisch aktiven Entzündungen sowie häufig auch bei malignen Tumoren, so z.B. fast immer beim Morbus Hodgkin.

Der Haptoglobinspiegel im Serum wurde im Rahmen der Betreuung der Patienten durch die Rheumaambulanz als Parameter der "Akute- Phase- Reaktion", als Indikator einer intra- oder extravasalen Hämolyse und als zusätzlicher Parameter der Integrität von Leber und Niere bestimmt. Als normal wurde ein Haptoglobinspiegel zwischen 30 und 190 mg/dl angesehen.

Tabelle 41: Haptoglobinspiegel bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf (in Klammern bei Krankheitsbeginn)

Befund Haptoglobin	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erhöht	4 (0)	10 (7)	3 (2)	6 (5)	8 (7)
erniedrigt	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (0)
Normbereich	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
nicht untersucht bzw. dokumentiert	4 (8)	9 (13)	0 (1)	6 (8)	12 (16)

Bei allen Verlaufsformen fanden sich erhöhte Haptoglobinwerte in der der Tabelle zu entnehmenden Häufigkeit. Wenn man davon ausgeht, daß ein großer Teil der Patienten bezüglich dieses Entzündungsparameters gar nicht untersucht wurde bzw. ihre Haptoglobinwerte nicht dokumentiert wurden, liegt die Anzahl der Patienten, die erhöhte Serumwerte aufweisen sicher höher als hier dokumentiert werden konnte.

Erniedrigte Haptoglobinserumwerte fanden sich im Verlauf der Erkrankung bei 5 Patienten, ohne daß eine Hämolyse, Leber- oder Nierenerkrankung vorlag. In einem Fall ging eine Haptoglobinverminderung bis auf nicht mehr meßbare Werte bei einem Patienten der Verlaufsform V etwa 14 Tage einem akuten Schub einer bereits bestehenden beidseitigen chronischen Iridozyklitis voran; dabei bestanden zu diesem Zeitpunkt keinerlei artikuläre Beschwerden. In den anderen 4 Fällen mit erniedrigtem Haptoglobinspiegel war die Erniedrigung geringgradig, und die Patienten wiesen im Verlauf der rheumatischen Erkrankung zu keinem Zeitpunkt eine Augenbeteiligung auf.

Das C-reaktive Protein (CRP), als empfindlicher Entzündungsparameter, konnte bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten schon bei Erkrankungsbeginn in erhöhten Titern nachgewiesen werden.

Tabelle 42: Das C-reaktive Protein (CRP) bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf (in Klammern bei Krankheitsbeginn)

Befund CRP	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erhöht	5 (0)	13 (8)	3 (2)	6 (2)	11 (9)
nicht erhöht	0 (4)	7 (1)	0 (0)	5 (2)	12 (1)
nicht untersucht bzw.dokumentiert	3 (4)	0 (11)	0 (1)	2 (9)	0 (13)

Das saure a_1 - Glycoprotein wurde ebenfalls als Entzündungsparameter (Akute - Phase - Protein) untersucht. Sein Normbereich lag zwischen 78 und 134 mg/dl. Im Krankheitsverlauf fand sich eine Erhöhung bei 5 Patienten der viszeralen Verlaufsform (I), entsprechend 62,5 %, und bei allen Patienten der seropositiven Verlaufsform (III).

Tabelle 43: Das saure a_1 - Glycoprotein bei juveniler rheumatoider Arthritis zu Beginn der Erkrankung

Befund saures a_1-Glycoprotein	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erhöht	0	8	2	5	6
Normbereich	0	0	0	6	2
nicht untersucht bzw. dokumentiert	8	12	1	2	13

Tabelle 44: Das saure a_1 - Glycoprotein bei juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf

Befund saures a_1-Glycoprotein	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
erhöht	5	9	3	5	7
Normbereich	2	8	0	7	10
nicht untersucht bzw. dokumentiert	1	3	0	1	5

3.5.3. Serologische Befunde bei juveniler rheumatoider Arthritis

Der Rheumafaktor-Nachweis erfolgte mittels Waaler-Rose-Test bzw. Latex-Test. Bei 3 Patienten mit einer polyartikulären Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis waren diese Tests positiv; dies führte zur Zuordnung zur Verlaufsform III. Auch bei einem von 8 Kindern mit viszeralem Krankheitsverlauf (I) waren Rheumafaktoren mit den oben genannten Methoden nachweisbar. In der Gruppe der Patienten mit spätbeginnender Oligoarthritis (V) waren bei 2 Kindern ebenfalls Rheumafaktoren im Serum festzustellen. Alle Patienten der Verlaufsform II und IV verhielten sich während des Beobachtungszeitraumes seronegativ, d.h. mit den genannten Methoden ließ sich bei ihnen kein Rheumafaktor nachweisen.

Tabelle 45: Rheumafaktor (RF)-Nachweis bei den verschiedenen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Verlaufsform	I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
RF nachweisbar	1	0	2	0	0
RF nicht nachweisbar	2	20	0	11	3
RF nicht untersucht	5	0	1	2	20

Tabelle 46: Rheumafaktor (RF)-Nachweis bei den verschiedenen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis im Krankheitsverlauf

Verlaufsform	I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
RF nachweisbar	1	0	3	0	2
RF nicht nachweisbar	7	20	0	13	21

Im Rahmen der Theorie einer Autoimmunpathogenese der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurden die Seren der Patienten auf weitere Autoantikörper untersucht. Außer antinukleären Antikörpern (diese meist in niedrigen bis mäßig erhöhten Titern) konnten keine gegen das Zellkernmaterial gerichteten Antikörper nachgewiesen werden. Insbesondere fanden sich keine Antikörper gegen Doppelstrang - DNA.

Tabelle 47: ANA-Nachweis bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis im Krankheitsverlauf (in Klammern bei Erkrankungsbeginn)

Befund ANA	Verlaufsformen I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
positiv	2 (0)	5 (3)	3 (1)	7 (5)	5 (2)
negativ	6 (1)	15 (4)	0 (0)	6 (5)	18 (1)
nicht untersucht bzw. dokumentiert	0 (7)	0 (13)	0 (2)	0 (3)	0 (20)

Antinukleäre Antikörper (ANA) waren während des Untersuchungszeitraumes bei Patienten aller 5 Verlaufsformen nachweisbar. Bei der seropositiven polyarthritischen Form waren alle Patienten im Krankheitsverlauf auch ANA-positiv und ein Patient schon bei Erkrankungsbeginn. Bei der Verlaufsform IV, der frühen oligoarthritischen, war die Hälfte der Kinder ANA-positiv, die meisten schon zu Beginn der Erkrankung.

Die Patienten wurden auf HLA-B27 als immunogenetischen Marker untersucht. Bei Kindern mit den Verlaufsformen I und IV der juvenilen rheumatoiden Arthritis konnte dieses Antigen auf den Lymphozyten nicht nachgewiesen werden. Bei der seronegativen Polyarthritis (II) fand es sich bei 7 von 20 Patienten, bei der seropositiven bei einem von 3 Patienten. Von den 23 Kindern mit einer spät beginnenden Oligoarthritis (V) waren 6 HLA-B27 positiv.

Tabelle 48: Das Antigen HLA-B27 bei juveniler rheumatoider Arthritis

Befund HLA-B27	Verlaufsform I n=8	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
positiv	0	7	2	0	6
negativ	8	13	1	13	17

3.3.6. Therapiekonzeption

Dieser Abschnitt über die Therapie bei juveniler rheumatoider Arthritis ist ein Versuch, systematisch die Medikamente aufzulisten, die bei den verschiedenen Verlaufsformen der Erkrankung verabreicht worden sind. Eine Bewertung oder auch nur halbwegs sichere Einschätzung der Effektivität des einzelnen Medikamentes kann hiervon nicht erwartet werden.

In den folgenden Tabellen zum therapeutischen Erfolg verschiedener Medikamente bei den 5 Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis findet sich die Rubrik "keine Beurteilung möglich", darunter ist zu verstehen, daß das Medikament entweder zu kurze Zeit verabreicht worden ist als daß man eine Wirkung hätte feststellen können, oder das Medikament wurde gleichzeitig mit anderen verordnet, und die Wirksamkeit der einzelnen Substanzen war nicht zu beurteilen.

3.3.6.1. Therapie bei der systemischen Verlaufsform (I) der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Bei den Patienten mit der systemischen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurden die folgenden 8 Medikamente therapeutisch eingesetzt:

Acetylsalicylsäure = ASS (Aspirin^{R}) - 7 x
Methylprednisolon (Urbason^{R}) - 5 x
Diclofenac (Voltaren^{R}) - 3 x
Azathioprin (Imurek^{R}) - 22 x

Indometacin (Amuno^{R}) - 2 x
Chloroquin (Resochin^{R}) - 1 x
Acemetacin (Rantudil^{R}) - 1 x
Bumadizon (Eumotol^{R}) - 1 x

Tabelle 49: Medikation bei Patienten der systemischen Verlaufsform (I) der juvenilen rheumatoiden Arthritis und ihr therapeutischer Erfolg

Medikament	Beschwerde-freiheit	Besserung ohne Rez.	Besserung mit Rez.	keine Besserung	keine Beurte lung möglich
ASS	3/7	0	2/7	2/7	0
Methylpred-nisolon	0	0	3/5	0	2/5
Diclofenac	1/3	0	0	2/3	0
Azathioprin	0	0	0	2/2	0
Indometacin	0	0	0	2/2	0
Chloroquin	0	0	0	1/1	0
Acemetacin	0	0	0	1/1	0
Bumadizon	0	0	0	1/1	0

Mit ASS konnte in 3 Fällen und mit Diclofenac in einem Fall anhaltende Beschwerdefreiheit bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes erzielt werden. In 2 Fällen erreichte man mit ASS eine deutliche Besserung, es kam jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu einem Rezidiv bei beiden Kindern. Methylprednisolon wurde immer nur eingesetzt, wenn das Krankheitsbild in einem hochaktiven Zustand war und andere Medikamente keine Besserung hervorriefen.
Acemetacin und Bumadizon wurden jeweils einmal kurzfristig gegeben, ohne daß für diese Zeit ein therapeutischer Erfolg dokumentiert werden konnte.

3.3.6.2. Therapie bei der seronegativen polyarthritischen Verlaufsform (II) der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Bei der Therapie der Patienten mit einer seronegativen Polyarthritis wurden die folgenden 12 Substanzen eingesetzt:

Acetylsalicylsäure = ASS (Aspirin^{R}) - 20 x
Diclofenac (Voltaren^{R}) - 7 x
Aureothiomalat (Tauredon^{R}) - 6 x
Methylprednisolon (Urbason^{R}) - 5 x
Naproxen (Proxen^{R}) - 4 x
Piroxicam (Felden^{R}) - 3 x
Azathioprin (Imurek^{R}) - 2 x
Acemetacin (Rantudil^{R}) - 2 x
Indometacin (Amuno^{R}) - 1 x
D-Penicillamin (Trolovol^{R}) - 1 x
Benoxaprofen (Coxigon^{R}) - 1 x
Chloroquin (Resochin^{R}) - 1 x

Tabelle 50: Medikation bei Patienten der seronegativen polyarthritischen Verlaufsform (II) und ihr therapeutischer Erfolg

Medikament	Beschwerdefreiheit	Besserung ohne Rez.	Besserung mit Rez.	keine Besserung	keine Beurteilung möglich
ASS	4/20 u. 3/20	2/20	0	9/20	2/20
Diclofenac	1/7 u. 1*/7	2*/7	0	3/7	0
Aureothiomalat	1*/6	4*/6	0	1/6	0
Methylprednisolon	4*/5	0	0	1/5	0
Naproxen	1/4	1*/4	0	2/4	0
Piroxicam	0	0	0	3/3	0
Azathioprin	2*/2	0	0	0	0
Acemetacin	1*/2	0	0	1/2	0
Indometacin	0	0	0	1/1	0
D-Penicillamin	0	0	0	1/1	0
Benoxaprofen	0	0	0	1/1	0
Chloroquin	0	0	0	1/1	0

*) in Verbindung mit anderen Medikamenten (einem Medikamentenregime), wobei die Wirkung des einzelnen Medikamentes nicht zu differenzieren ist.

Bei den Patienten mit seronegativer Polyarthritis wurden insgesamt die meisten Medikamente eingesetzt. ASS kam am häufigsten zum Einsatz und führte in 4 Fällen allein zur Beschwerdefreiheit, in 3 Fällen in Verbindung mit anderen Medikamenten (Methylprednisolon, Aureothiomalat und Diclofenac). Mit Aureothiomalat wurden gute Ergebnisse erzielt: es kam bei 5 von 6 behandelten Patienten zu einer wesentlichen Besserung des Krankheitsbildes. Ein Patient erlitt unter der Therapie ein Rezidiv. Beschwerdefreiheit jeweils in einem Fall wurde mit Diclofenac, Naproxen, Acemetacin und in 2 Fällen mit Azathioprin erzielt. Gar keine Besserung brachte die Medikation mit Piroxicam, Indometacin, Benoxaprofen, D-Penicillamin sowie Cloroquin. Insgesamt kam es in dieser Gruppe bei 9 von 20 Kindern (45 %) zur Beschwerdefreiheit, in 7 Fällen zur Besserung. Bei 2 Kindern schritt das Krankheitsgeschehen voran, bei 2 Kindern war eine Beurteilung nicht möglich.

3.3.6.3. Therapie bei der seropositiven polyarthritischen Verlaufsform (III) der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Bei der Therapie der Patienten der Verlaufsform III wurden die folgenden Medikamente in der jeweils angegebenen Häufigkeit eingesetzt:

Acetylsalicylsäure = ASS (Asperin^{R})	- 3 x
Diclofenac (Voltaren^{R})	- 3 x
Methylprednisolon (Urbason^{R})	- 3 x
Azathioprin (Imurek^{R})	- 2 x
Indometacin (Amuno^{R})	- 2 x
Chloroquin (Resochin^{R})	- 2 x
Aureothiomalat (Tauredon^{R})	- 1 x
Flurbiprofen (Froben^{R})	- 1 x
Acemetacin (Rantudil^{R})	- 1 x
Benoxaprofen ((Coxigon^{R})	- 1 x

Eine wesentliche Besserung konnte mit keinem der Medikamente erzielt werden, so daß diese Form der juvenilen rheumatoiden Arthritis trotz der kleinen Fallzahl dieser Studie als therapeutisch schwer beeinflußbar angesehen werden muß.

3.3.6.4. Therapie bei der frühen mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform (IV) der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Bei der Therapie der frühen mon- oder oligoartikulären Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurden die folgenden Medikamente in der jeweils angegebenen Häufigkeit eingesetzt:

Acetylsalicylsäure = ASS (Aspirin^{R})	- 13 x
Diclofenac (Voltaren^{R})	- 5 x
Methylprednisolon (Urbason^{R})	- 3 x
Indometacin (Amuno^{R})	- 3 x
Piroxocam (Felden^{R})	- 2 x
Naproxen (Proxen^{R})	- 1 x
Oxyphenbutazon (Tanderil^{R})	- 1 x
Benoxaprofen (Coxigon^{R})	- 1 x
Flurbiprofen (Froben^{R})	- 1 x

Tabelle 51: Medikation bei Patienten der früh beginnenden oligoarthritischen Verlaufsform (IV) der juvenilen rheumatoiden Arthritis und ihr therapeutischer Erfolg.

Medikament	Beschwerde-freiheit	Besserung ohne Rez.	Besserung mit Rez.	kein Erfolg
ASS	7/13	1*/13	0	5/13
Diclofenac	1/5	1*/5	0	2/5
Methylpred-nisolon	0	0	2/3	1/3
Indometacin	0	0	0	3/3
Piroxicam	0	0	0	2/2
Naproxen	0	0	0	1/1
Oxyphenbuta-zon	0	0	0	1/1
Benoxaprofen	0	1*/1	0	0
Flurbiprofen	0	1*/1	0	0

*) in Verbindung mit anderen Medikamenten (einem Medikamenten-regime), wobei die Wirkung des einzelnen Medikaments nicht zu differenzieren ist.

Unter der Therapie mit Acetylsalicylsäure kam es bei dieser frühkindlichen Verlaufsform der Erkrankung in 7 von 13 Fällen zur Beschwerdefreiheit; unter Diclofenac einmal bei 5 Therapieversuchen. Methylprednisolon wurde in 3 Fällen gegeben; bei 2 Patienten konnte eine Besserung erzielt werden und in einem Fall machten schwere Nebenwirkungen ein vorzeitiges Absetzen des Präparates notwendig. Eine Besserung des Krankheitsbildes konnte jeweils einmal bei einer Kombination von Diclofenac mit Benoxaprofen beziehungsweise mit Flurbiprofen dokumentiert werden. Alle anderen Medikamente wurden ohne nachhaltigen Erfolg eingesetzt.

3.3.6.5. Therapie bei der späten mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform (V) der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Bei der Therapie der späten mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurden die folgenden Medikamente in der jeweils angegebenen Häufigkeit eingesetzt:

Acetylsalicylsäure = ASS (Aspirin^{R}) - 19 x
Diclofenac (Voltaren^{R}) - 13 x
Piroxicam (Felden^{R}) - 4 x
Indometacin (Amuno^{R}) - 2 x
Aureothiomalat (Tauredon^{R}) - 2 x
Methylprednisolon (Urbason^{R}) - 2 x
Benoxaprofen (Coxigon^{R}) - 2 x
Ketoprofen (Alrheumun^{R}) - 1 x
Azathioprin (Imurek^{R}) - 1 x
Chloroquin (Resochin^{R}) - 1 x

Tabelle 52: Medikation bei Patienten der spät beginnenden oligoarthritischen Verlaufsform (V) der juvenilen rheumatoiden Arthritis und ihr therapeutischer Erfolg

Medikament	Beschwerdefreiheit	Besserung ohne Rez.	Besserung mit Rez.	kein Erfolg	keine Beurteilung möglich
ASS	7/19	2/19	1*/19	8/19	1/19
Diclofenac	4/13	6/13	0	3/13	0
Piroxicam	1/4	2/4	0	1/4	0
Indometacin	1/2	0	0	1/2	0
Aureothiomalat	1/2	1/2	0	0	0
Methylprednisolon	0	2*/2	0	0	0
Benoxaprofen	0	0	0	2/2	0
Ketoprofen	1/1	0	0	0	0
Azathioprin	0	1*/1	0	0	0
Chloroquin	0	1*/1	0	0	0

*) in Verbindung mit anderen Medikamenten (einem Medikamentenregime), wobei die Wirkung des einzelnen Medikamentes nicht zu differenzieren ist.

Bei der späten Form der Oligoarthritis wurden wiederum ASS und Diclofenac (19 x bzw. 13 x) mit Abstand am häufigsten eingesetzt. Mit ASS wurde in 7 Fällen (rund 30 %) Beschwerdefreiheit und bei 2 Kindern eine wesentliche Besserung erzielt. Diclofenac brachte in 4 Fällen (rund 17 %) Beschwerdefreiheit und in 6 Fällen eine Besserung.
Positiv wirkte auch Piroxicam, Indometacin, Aureothiomalat sowie in dieser Gruppe Ketoprofen, die jeweils einmal zum völligen Rückgang der Beschwerden führten. Azathioprin und Chloroquin konnten in Verbindung mit Methylprednisolon bei einem Kind eine Besserung hervorrufen. Benoxaprofen wurde 2 mal vergeblich eingesetzt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die gängigsten Medikamente auch immer noch am häufigsten zur Beschwerdefreiheit führten oder aber eine Besserung erbrachten. Dazu gehören ASS und Diclofenac und mit Einschränkung Aureothiomalat, das gerade in den letzten Jahren wieder häufiger mit Erfolg eingesetzt wird.

3.3.7. Therapieergebnisse bei den Kindern mit juveniler rheumatoider Arthritis dieser Studie

In diesem Kapitel werden die Angaben, die am Ende des Beobachtungszeitraumes dieser Studie seitens der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf bezüglich des Krankheitsverlaufes gemacht worden sind vorgestellt. Für jede Verlaufsform werden tabellarisch die Behandlungsergebnisse, die Erkrankungsdauer sowie die Dauer der erreichten Beschwerdefreiheit und etwaiger Komplikationen zusammengestellt. Aus diesen Angaben lassen sich Schlüsse auf die Rezidivneigung und Prognose der einzelnen Verlaufsformen ziehen.

3.3.7.1. Therapieergebnisse bei der systemischen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis (I)

Bei dieser Verlaufsform standen zumindest zeitweise die systemischen Manifestationen der Erkrankung im Vordergrund. Bei 6 der 8 Patienten dieser Gruppe konnte die juvenile rheumatoide Arthritis unter Kontrolle gebracht werden.

Tabelle 53: Therapieergebnisse bei der systemischen Verlaufsform (I) der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Beurteilung	Anzahl der Patienten	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Anmerkung
Beschwerdefreiheit und laborchemisch ohne Befund	2	5;6 8;4	5 Monate beschwerdefrei 5 Jahre beschwerdefrei
geringe Restbeschwerden, z.T. nur bei Belastung auftredend	2	2;6 1;9	geringe serologische Aktivität geringe Gelenkbeschwerden
aktives Krankheitsbild mit deutlichem Rückgang der Beschwerden	2	6;2 0;7	nur subjektives Krankheitsgefühl allg. Besserung
aktives Krankheitsbild mit ungünstiger Prognose	2	10;5 3;10	Kleinwuchs, starke Beschwerden hohe serolog. Aktivität, starkes Krankheitsgefühl

Ein Patient zeigt nach über 10-jährigem Krankheitsverlauf immer noch eine starke serologische Aktivität. Auch unter jahrelanger Kortikoidmedikation traten immer wieder systemische Manifestationen auf und der destruierende Gelenkprozeß schritt weiter fort. Hinzu traten als unvermeidliche Nebenwirkungen der Kortikoidgabe eine beidseitige Steroidkatarakt mit subkapsulärer Poltrübung. Zusammen mit einer ausgeprägten Gelenksymptomatik und erheblichem Minderwuchs ist der Patient dadurch invalidisiert.

3.3.7.2. Therapieergebnisse bei der seronegativen polyarthritischen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis (II)

Von den 20 Patienten dieser Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis war der Krankheitsverlauf am Ende des Beobachtungszeitraumes bei zweien nicht beurteilbar, da sie sich nicht mehr in der Behandlung der Rheumaambulanz der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf befanden, bzw. weil die Therapie erst gerade eingeleitet worden war.

Tabelle 54: Therapieergebnisse bei der seronegativen polyarthritischen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis (II)

Beurteilung	Anzahl der Patienten	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Anmerkung
Beschwerdefreiheit und laborchemisch ohne Befund	7	1;4	5 Monate beschwerdefrei
		0;8	2 Monate beschwerdefrei
		0;7	2 Monate beschwerdefrei
		6;2	6 Monate beschwerdefrei
		2;6	beschwerdefrei
		3;9	beschwerdefrei
		5;11	beschwerdefrei
geringe Restbeschwerden z.T. nur bei Belastung auftretend	3	3;5	mäßige laborchemische Aktiv. geringe Gelenkbeschwerden
		1;10	geringe Gelenkbeschwerden
		1;2	Beschwerden nur bei Belastung
aktives Krankheitsbild mit deutlichem Rückgang der Beschwerden	6	0;7	leichte Besserung
		4;0	Beschwerden in 1 Gelenk
		3;2	leichte Gelenkbeschwerden
		2;6	Rückgang der Gelenkbeschwerden aber hohe serol. Aktivität
		0;8	Besserung
		5;1	geringe Gelenkbeschwerden
aktives Krankheitsbild mit ungünstiger Prognose	2	14;0	starkes Krankheitsbild, laborchemisch und gelenkmäßig
		0;11	Rezidiv
keine Kontrolle möglich	2	0;10	
		1;0	

In dieser Gruppe waren 7 von 20 Kindern nach mindestens 5 monatiger Therapiedauer beschwerdefrei.
Inwieweit bei den Kindern mit langdauernder Therapie (6;2 und 5;11 Jahre) eine Spontanremission oder ein Therapieerfolg vorliegt, kann nicht beurteilt werden.
3 Kinder hatten lediglich geringe Beschwerden, 6 zeigten einen deutlichen Rückgang der Entzündungsaktivität und bei 2 Kindern war am Ende des Beobachtungszeitraumes ein hochaktives Krankheitsbild festzustellen.

3.3.7.3. Therapieergebnisse bei der seropositiven polyarthritischen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis (III)

Alle 3 Patienten dieser Gruppe zeigten nach einer Krankheitsdauer von 8 Monaten, 3;6 Jahren bzw. 3;10 Jahren, ein hochaktives Krankheitsbild trotz intensiver medikamentöser Therapie.

3.3.7.4. Therapieergebnisse bei der frühen mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis (IV)

Tabelle 55: Therapieergebnisse bei der frühen mon- oder oligoartikulären Verlaufsform (IV)

Beurteilung	Anzahl der Patienten	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Anmerkung
Beschwerdefreiheit und laborchemisch ohne Befund	6	2;0 0;6 1;1 1;9 2;10 1;9	7 Monate beschwerdefrei beschwerdefrei beschwerdefrei beschwerdefrei beschwerdefrei 10 Monate beschwerdefrei
geringe Restbeschwerden, z.T.nur bei Belastung auftretend	2	1;8 2;5	geringe serolog. Aktivität geringe Gelenkbeschwerden
aktives Krankheitsbild mit deutlichem Rückgang der Beschwerden	3	1;1 3;8 0;7	Gelenkbeschwerden mit serologischer Aktivität starke Gelenkbeschwerden deutliche Besserung
aktives Krankheitsbild mit ungünstiger Prognose	2	6;4 2;3	Fortschreiten der Erkrankung Fortschreiten der Erkrankung

Bei der frühen Form der Oligoarthritis konnten 6 von 13 Kindern als beschwerdefrei und 2 Kinder als nahezu beschwerdefrei angesehen werden. Bei 3 Kindern konnte eine deutliche Besserung des Krankheitsbildes festgestellt werden. In dieser Gruppe waren aber auch 2 Kinder, bei denen der arthritische Entzündungsprozeß nicht gestoppt werden konnte und ein Fortschreiten der Erkrankung beobachtet wurde.

3.3.7.5. Therapieergebnisse bei der späten mon- oder oligoarthritischen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis (V)

Tabelle 56: Therapieergebnisse bei der späten mon- oder oligoartikulären Verlaufsform (V) der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Beurteilung	Anzahl der Patienten	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Anmerkung
Beschwerdefreiheit und laborchemisch ohne Befund	10	1;11	1 Monat beschwerdefrei
		2;11	2 Jahre beschwerdefrei
		2;4	beschwerdefrei
		4;10	6 Monate beschwerdefrei
		0;9	4 Monate beschwerdefrei
		3;6	6 Monate beschwerdefrei
		2;10	9 Monate beschwerdefrei
		0;11	2 Monate beschwerdefrei
		4;3	7 Monate beschwerdefrei
		2;3	4 Monate beschwerdefrei
geringe Restbeschwerden z.T. nur bei Belastung auftretend	2	2;1	Gelenkbeschwerden bei Belastung
		5;0	nur geringe serologische Aktivität
aktives Krankheitsbild mit deutlichem Rückgang der Beschwerden	8	2;4	Rückgang der Beschwerden
		0;6	Rückgang der Beschwerden
		4;1	leichte Gelenkschmerzen nach Rezidiv
		1;0	Besserung
		0;9	Rückgang der Beschwerden
		2;8	geringe serolog. Aktivität
		6;0	leichte Gelenkbeschwerden nach Belastung
		0;7	Besserung
aktives Krankheitsbild mit ungünstiger Prognose	2	3;1	Gelenkbeschwerden und ein akuter Schub einer chron. Iridozyklitis
		4;3	hohe Krankheitsaktivität
keine Kontrolle möglich	1	0;11	Besserung, dann nicht wieder erschienen

Bei der späten Form der Oligoarthritis waren am Ende unseres Untersuchungszeitraumes 10 Kinder völlig beschwerdefrei und 2 Kinder mit nur geringen Beschwerden. 8 von 23 Kindern hatten ein aktives Krankheitsbild jedoch war eine deutliche Besserung unverkennbar. Bei 2 Kindern wurde ein hochaktives Krankheitsgeschehen festgestellt und 1 Kind kam, nachdem die Behandlung eine Besserung brachte, nicht wieder zur Untersuchung.

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 133 Kinder erfaßt, die in einem Zeitraum von knapp 6 Jahren (Anfang 1977 bis einschließlich September 1982) in der Rheumaambulanz der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf unter der Verdachtsdiagnose einer juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) untersucht wurden.

Nur bei 67 Kindern konnte die Diagnose einer juvenilen rheumatoiden Arthritis gemäß den ARA-Kriterien (12) gesichert werden. Bei 6 Patienten war die Dokumentation von Krankengeschichte und Untersuchungsergebnissen nicht ausreichend, um sie gemäß den ARA-Kriterien für die Diagnose einer JRA in diese Studie aufzunehmen, obwohl sie vermutlich an einer JRA erkrankt waren. Bei 66 Patienten konnte die Diagnose einer JRA nicht verifiziert werden; bei ihnen ergaben die weiteren Untersuchungen und der Verlauf die in Tabelle 5 aufgeführten endgültigen Diagnosen.

Zur Erfassung der großen Datenmenge wurden zunächst die Untersuchungs- und Verlaufsbögen der Rheumaambulanz in etwas modifizierter Form benutzt. Für die weitere Auswertung und Ordnung der Daten ergaben sich danach folgende drei Schwerpunkte:

- Erstens wurden der klinische Befund der erkrankten Kinder bei der ersten Vorstellung in der Rheumaambulanz erhoben und die Laborparameter untersucht. Die notwendigen Angaben waren jedoch häufig unvollständig in den Krankenakten dokumentiert oder waren, da sich zu diesem Zeitpunkt die diagnostischen

Bemühungen in eine ganz andere Richtung bewegten, nicht erhoben worden.

- Zweitens wurde der Verlauf der Erkrankung unter den therapeutischen Bemühungen untersucht.
- Drittens wurde die Einschätzung des Krankheitsverlaufes am Ende des Untersuchungszeitraumes herausgearbeitet. Grundlage dafür waren dokumentierte Angaben der behandelnden Ärzte der Rheumaambulanz. Dabei wurde auch versucht, die Wirkung der eingesetzten Medikamente auf den Krankheitsverlauf zu beschreiben einschließlich einer Stellungnahme zu Erfolg oder Mißerfolg. Gerade zu dieser Thematik lassen sich jedoch keine zu verallgemeinernden Aussagen treffen, da ein Vergleich mit einer nichtbehandelten Vergleichsgruppe nicht möglich ist.

Während für die Diagnose-Kriterien die Empfehlungen der ARA maßgeblich waren (12) ist die Einteilung nach den Verlaufsformen an der von Schaller orientiert (60). Eine Einteilung in Verlaufsformen je nach dem Krankheitsbild der ersten sechs Monate (onset subtypes), wie sie von der ARA vorgeschlagen wird, erscheint vor allem in Bezug auf prognostische Aussagen sehr viel sinnvoller, setzt jedoch eine exakte Befunderhebung und Dokumentation sowie Übermittlung an den jeweils weiter behandelnden Arzt vom Beginn der Erkrankung an voraus.
Diese Voraussetzung war in der Mehrzahl der hier untersuchten Fälle nicht gegeben, da die Patienten zum Teil erst nach länger bestehender Behandlung in die Universitäts-Kinderklinik kamen.
Nur wenn alle an der Diagnostik und Behandlung der JRA beteiligten Personen diese Empfehlungen der ARA (12) kennen bzw. problemlos auf sie zurückgreifen können werden zukünftige Arbeiten, vor allem auch von großen Zentren, vergleichbare Ergebnisse bringen.

Auch die gängigen deutschsprachigen Lehrbücher der Kinderheilkunde (68) helfen bei der Suche nach Diagnosekriterien und "onset subtypes" nicht weiter, wohingegen z.B. die Jones-Kriterien für die Diagnose des heute so seltenen rheumatischen Fiebers fast in jedem dieser Werke zu finden sind.

Da die Patienten unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs eingeteilt wurden, ist es naheliegend, die hier erhaltenen Ergebnisse mit denen von Schaller zu vergleichen (59;60).

Vergleicht man die Angaben über die Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Verlaufsformen der JRA, so ist eine Abweichung der Ergebnisse, trotz der dieser Arbeit zugrunde liegenden kleinen Fallzahl, nur bei der seronegativen polyarthritischen Verlaufsform (II) festzustellen.
Hier fand sich im eigenen Patientengut, daß gleich viel Jungen wie Mädchen erkrankten. Bei Schaller (60) ist eine achtmal größere Zahl von weiblichen Patienten mit dieser Verlaufsform dokumentiert.
Die folgende Tabelle soll dies verdeutlichen.

Tabelle 57:

Verlaufsform	Angaben nach Schaller (56) n = 124	eigene Ergebnisse n = 67
	m : w	m : w
I	10 : 8	4 : 4
II	1 : 8	10 : 10
III	1 : 6	0 : 3
IV	1 : 7	3 : 10
V	10 : 1	15 : 8

Auch die Altersverteilung bei den einzelnen Verlaufsformen sowie die Angaben über die Gelenkverteilung der Arthritis stimmen insgesamt mit den Angaben von Schaller (57;60) überein.

Tabelle 58:

Verlaufsform	Angaben nach Schaller (57;60)	eigene Ergebnisse
I	alle Gelenke, symmetrisch peripher	alle Gelenke, symmetrisch peripher
II	alle Gelenke, symmetrisch peripher	alle Gelenke, symmetrisch peripher
III	alle Gelenke, symmetrisch peripher	alle Gelenke, symmetrisch peripher
IV	große Gelenke asymmetrisch	große Gelenke, asymmetrisch, in allen Fällen Kniegelenk
V	große Gelenke, asymmetrisch, häufig Sacroiliitis	große Gelenke, asymmetrisch, in einem von 23 Fällen Sacroiliitis

Unterschiedliche Ergebnisse fanden sich bei der serologischen Untersuchung hinsichtlich der Rheumafaktoren (Waaler-Rose-bzw. Latex-Test), der antinukleären Antikörper (ANA) und des Nachweises des Histokompatibilitäts-Antigens HLA-B 27.

Während Schaller (57;60) bei der viszeralen Verlaufsform weder Rheumafaktoren noch ANA und das HLA-B27 nachweisen konnte, fanden sich im eigenen Untersuchungsgut bei einem von 8 Fällen Rheumafaktoren und bei 2 von 8 ein erhöhter ANA-Titer. Das Antigen HLA-B 27 war auch im eigenen Krankengut bei keinem Patienten mit einer systemischen Verlaufsform der JRA nachweisbar. Unsere Ergebnisse bezüglich des Rheumafaktornachweises und des Vorhandenseins von antinukleären Antikörpern bei dieser Verlaufsform wird auch von Nolte (47) bestätigt.

Unter den Patienten mit polyartikulären, nicht-viszeralen Verlaufsformen fanden sich im eigenen Krankengut bei der seronegativen Form bei einem Viertel und bei der seropositiven bei allen Patienten (n=3) antinukleäre Antikörper: Schaller fand dies bei 25 bzw. 75 %.

Während Schaller bei den Verlaufsformen II und III bei keinem ihrer Patienten das HLA-B27 nachweisen konnte, fand sich im eigenen Patientengut bei der Verlaufsform II in 7 von 20 Fällen und bei der Verlaufsform III in 2 von 3 Fällen dieses Zellantigen. Zu den beiden Patienten aus der Gruppe mit positivem Rheumafaktornachweis, polyartikulärem Verlauf und HLA-B 27 ist anzumerken, daß die Erkrankung über fast 4 bzw. 3;6 Jahre verfolgt werden konnte und während dieser Zeit keine entscheidende Besserung des schweren Krankheitsbildes durch die Therapie erreicht werden konnte. Die 7 Kinder aus der Gruppe mit seronegativer Verlaufsform und HLA-B 27 wiesen alle einen Erkrankungsbeginn zwischen 7;7 und 13;9 Jahren auf. Hier könnte die Vermutung nahe liegen, daß diese Kinder eventuell eher der Verlaufsform V zuzuordnen wären, bei dem ja eine starke Häufung der HLA-B 27 Träger vorkommt (57), und bei dem der Erkrankungsbeginn auch im späten Kindesalter liegt. Diese Kinder hatten jedoch alle einen dokumentierten Gelenkbefall von 5 oder mehr Gelenken, so daß eine Zuordnung zur spät

beginnenden oligoartikulären Verlaufsform nicht in Betracht kam. Daß bei Patienten mit einem polyartikulären seronegativen Verlauf der juvenilen rheumatoiden Arthritis das Histokompatibilitäts-Antigen HLA-B 27 ebenso wie bei der spät beginnenden oligoartikulären Form mit signifikant erhöhter Frequenz gefunden wird, berichtet auch Schuchmann (63a).

Bei der oligoartikulären frühen Verlaufsform IV stimmen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen mit denen von Schaller (57) veröffentlichten weitgehend überein. Im eigenen Untersuchungsgut konnte bei dieser Verlaufsform bei keinem Kind ein HLA-B 27 - Antigen nachgewiesen werden, bei 7 von 13 Kindern jedoch ein erhöhter ANA-Titer, also in rund der Hälfte der Fälle; Schaller gibt diesbezüglich einen Wert von 50 % in ihren Untersuchungen an.

Bei der Gruppe mit spätem Beginn und oligoartikulärem Verlauf (V) fanden sich im eigenen Patientengut bei 2 von 23 Kindern Rheumafaktoren und bei 5 von 23 Kindern erhöhte ANA-Titer. Schaller fand weder Rheumafaktoren noch erhöhte ANA-Titer bei dieser Form der juvenilen rheumatoiden Arthritis. Schuchmann (63a) fand bei 9 von 36 Patienten dieser Verlaufsform antinukleäre Antikörper (ANA).
Die HLA-B 27 - Assoziation betrug im eigenen Krankengut bei der Verlaufsform V knapp 30 %, Schaller konnte eine solche von 75 % nachweisen.

Von den 67 Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis dieser retrospektiven Studie waren 8 (= 11,9 %) der visceralen Verlaufsform (I) zuzuordnen, da sie anhaltendes, intermittierendes Fieber über 39,5°C und den Befall mindestens eines extraartikulären Organsystems aufwiesen und im Krankheitsverlauf die Allgemein- und Organsymptome im Vordergrund standen. Mädchen und Jungen waren gleich häufig erkrankt;

in der Literatur (14;56) wird bei dieser Verlaufsform ein leichtes Überwiegen männlicher Patienten beschrieben. Bei einem Erkrankungsbeginn zwischen 2;4 und 11;0 Jahren waren somit sowohl das Kleinkindalter als auch das Schulalter betroffen. 7 von 8 Kindern erkrankten akut. Nur bei einem dieser 8 Patienten fand sich eine positive Familienanamnese (rheumatische Erkrankung bei drei Blutsverwandten).

Mit fallender Häufigkeit waren folgende Gelenke im Rahmen der Arthritis befallen (in Klammern relative Häufigkeit): Kniegelenke (0,88), Sprung- und Fingergrundgelenke (je 0,75), Hand- und Hüftgelenke (je 0,50), Ellbogen- und Fingermittelgelenke (je 0,38) sowie Halswirbelsäule, Lendenwirbelsäule, Schultergelenke, Mittelfuß und Grund-, Mittel-, Endgelenke der Zehen und in einem Fall das Kiefergelenk.
Knie- und Sprunggelenke sind wie auch bei den übrigen Verlaufsformen der JRA bevorzugt befallen. Darüberhinaus zeigt sich aber gerade bei der viszeralen Verlaufsform ein meist symmetrischer Befall der kleinen Gelenke der oberen und unteren Extremitäten. Neben den Arthritiden bestanden häufig diffuse Arthralgien und Myalgien vor allem während der hochfieberhaften Perioden.

Die im Untersuchungsgut dieser Studie für die viszerale Verlaufsform der JRA erhobenen Daten zur extraartikulären Manifestation stimmen insgesamt, trotz der kleinen Patientenzahl, gut mit den Angaben der Literatur aus großen Studien überein.

In der folgenden Tabelle sind dazu eigene Ergebnisse denen von Schaller und Kölle (38;59) gegenübergestellt.

Tabelle 59: Häufigkeit extraartikulärer Manifestationen bei der viszeralen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis

extraartikuläre Manifestation	Häufigkeit nach Kölle(38) n=162 %	Häufigkeit nach Schaller (59) n=22 %	Häufigkeit nach eigenen Ergebnissen n=8 %
Fieber	100	100	100
Hautbeteiligung (Rash)	95,6	95,5	88
Hepatomegalie	100	86,4	100
Splenomegalie	82,1	86,4	50
Lymphadenopathie	75,3	86,4	50
Herzbeteiligung	60,5	u/o Pleuritis 68,2	75
Anämie	97,5	keine vergleichbare Angabe	100

Für die Beurteilung des Anämieschweregrades wurde die von Kölle benutzte Klassifikation (38) verwandt:

		Erythrozyten-	
- leichte Anämie:	Hb 12,7-10,4 g%;	zahl	3,9-3,3 Mill./mm3
- mäßige Anämie:	Hb 10,3-8,5 g%;	"	3,2-2,8 Mill./mm3
- schwere Anämie:	Hb < 8,5 g%;	"	< 2,8 Mill./mm3

Tabelle 60: Häufigkeit der Anämie bei der viszeralen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Anämieformen	nach Kölle n = 162 %	nach Schaller n = 22 %	eigene Ergebnisse n = 8 % (relative Häufigkeit)
leichte Anämie	27,2	keine Angabe	0
mäßige Anämie	49,4	keine Angabe	0,25
schwere Anämie	23,4	45,5	0,75
Häufigkeit der Anämie insgesamt	97,5	keine Angabe	1

Die größere Häufigkeit schwerer Anämien im eigenen Krankengut läßt sich in Anbetracht der kleinen Fallzahl nicht weiter interpretieren.
Über das Verhalten der Leukozyten bei der viszeralen Verlaufsform der JRA gibt Schaller an, daß 21 von 22 Patienten eine Leukozytose über 15 000/mm^3 aufwiesen.

Tabelle 61: Leukozytenverhalten bei der viszeralen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Leukozytose	(über 10 000 Leukozyten/mm^3)	Angaben nach Kölle (38) 92 %	eigene Ergebnisse 88 %
Leukopenie	(unter 5 000 Leukozyten/mm^3)	8 %	12 %

Da sich hinter den uncharakteristischen Krankheitserscheinungen vor allem zu Beginn der viszeralen Verlaufsform mit Blässe, rascher Ermüdbarkeit, Lymphknotenvergrößerung, Hepatosplenomegalie, Fieber, Leukocytose, Anämie, Gelenk- und Gliederschmerzen möglicherweise auch eine akute lymphatische Leukämie verbergen kann - im eigenen Krankengut wurden zwei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie zunächst unter der Diagnose einer JRA mit viszeralem Verlauf behandelt - sollte eine Untersuchung des Knochen-

marks zur Absicherung der rheumatischen Genese der Befunde vorgenommen werden.

In allen Fällen mit viszeraler Verlaufsform fand sich eine starke bis sehr starke BSG-Erhöhung als Ausdruck des hochaktiven systemischen Entzündungsprozesses bei den betroffenen Kindern. Entsprechend fanden sich auch bei den einzelnen Akute-Phase-Proteinen deutliche Erhöhungen.

Auch bei den nicht-viszeralen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis fanden sich im eigenen Patientengut extraartikuläre Symptome. Diese waren häufiger bei den polyarthritischen als bei den oligoarthritischen Verläufen festzustellen. Jedoch standen im Krankheitsverlauf bei den Patienten dieser Untergruppe der JRA immer die artikulären Symptome im Vordergrund.

Tabelle 62: Relative Häufigkeit einiger systemischer Manifestationen der nicht-viszeralen Verlaufsformen der JRA im eigenen Untersuchungsgut

extraartikuläre Symptome	Verlaufsformen				
	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23	
Fieber	0,65	0,33	0,46	0,22	
Hepatomegalie	0,15	0,33	0	0,04	
Splenomegalie	0,05	0,33	0	0,04	
Karditis	0	0	0	0	
leichte Anämie	0,65	1	0,69	0,61	
mäßige Anämie	0,25	0	0,15	0,04	
schwere Anämie	0	0	0	0	
Leukocytose	0,55	1	0,62	0,39	
Leukopenie	0,10	0	0	0,18	

Als Entzündungsparameter wurde bei den nicht - viszeralen Verlaufsformen ebenfalls routinemäßig die Blutsenkungsgeschwindigkeit untersucht. Hierzu die folgende Tabelle.

Tabelle 63: BSG (1. Stunde nach Westergreen) bei den nicht-viszeralen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis
(Häufigkeitsangabe als relative Häufigkeit)

BSG	Verlaufsformen			
	II n=20	III n=3	IV n=13	V n=23
> 60 mm/h	0,40	0	0,23	0,26
> 40 mm/h	0,25	0,33	0,08	0,18
> 20 mm/h	0,25	0,66	0,31	0,56
Erhöhung insgesamt	0,90	1	0,62	1

Im Folgenden sollen typische Lokalisationen des entzündlichen Gelenkbefalls bei den verschiedenen nicht - viszeralen Verlaufsformen der JRA im eigenen Patientengut aufgezeigt werden. Am häufigsten sind bei den Verlaufsformen I, II und III die Knie- und Sprunggelenke befallen. Es folgen in der Häufigkeit die Arthritiden der Hand-, Finger- und Ellbogengelenke.
Kölle fand in seiner Untersuchung die Beteiligung folgender Gelenke in fallender Häufigkeit: Hand-, Knie-, oberes Sprung-, Ellbogen-, Finger- und unteres Sprunggelenk.
Die folgenden drei Tabellen stellen einige wichtige Aspekte der Verlaufsformen I, II, III aus der eigenen Untersuchung den von Schaller publizierten Ergebnissen einer Studie an 112 Patienten mit JRA gegenüber (59).

Tabelle 64: Gegenüberstellung zusammenfassender Aspekte bei der Verlaufsform I der juvenilen rheumatoiden Arthritis (in Klammern relative Häufigkeit)

	Ergebnisse von Schaller (59)		eigene Ergebnisse	
Anzahl der Patienten	22 von 112	19,6 %	8 von 67	11,9 %
männl.: weibl.	12 : 10		4 : 4	
hohes intermittierendes Fieber	22	(1)	8	(1)
rheumatisches Exanthem	21	(0,96)	5	(0,63)
Hepatosplenomegalie u/o generalisierte Lymphadenopathie	19	(0,86)	8	(1)
Pleuritis u/o Pericarditis	15	(0,68)	5	(0,63)
abdominelle Beschwerden	9	(0,41)	3	(0,38)
Leukocytose	21	(0,96)	7	(0,88)
schwere Anämie	10	(0,46)	6	(0,75)
RF positiv	0	(0)	1	(0,13)
ANA positiv	0	(0)	2	(0,25)
Iridozyklitis	0	(0)	0	(0)
Polyarthritis	18	(0,82)	8	(1)
Oligoarthritis	3	(0,14)	0	(0)
persistierende aktive Arthritis ohne fortbestehende Gelenkschäden	10	(0,46)	6	(0,75)
schwere destruktive Arthritis	7	(0,32)	2	(0,25)

Tabelle 65: Gegenüberstellung zusammenfassender Aspekte bei der Verlaufsform II der juvenilen rheumatoiden Arthritis (in Klammern relative Häufigkeit)

	Ergebnisse von Schaller (59)		eigene Ergebnisse	
Anzahl der Patienten	26 von 112	23,2 %	20 von 67	29,9 %
männl.: weibl.	2 : 24		10 : 10	
Rheumaknoten	1	(0,04)	2	(0,10)
Polyarthritis bei Beginn	22	(0,85)	8	(0,20)
Oligoarthritis bei Beginn	4	(0,15)	12	(0,60)
ANA positiv	6	(0,23)	5	(0,25)
persistierende aktive Arthritis	23	(0,89)	8	(0,20)
schwere Behinderung durch Arthritis	4	(0,15)	2	(0,10)
gutes Ansprechen auf ASS	16	(0,62)	6 von 17	(0,35)

Tabelle 66: Gegenüberstellung zusammenfassender Aspekte bei der Verlaufsform III der juvenilen rheumatoiden Arthritis (in Klammern relative Häufigkeit)

	Ergebnisse von Schaller (59)		eigene Ergebnisse	
Anzahl der Patienten	8 von 112	7,1 %	3 von 67	4,5 %
männl.: weibl.	1 : 7		0 : 3	
ANA positiv	6	(0,75)	3	(1)
Beginn nach dem 8. Lebensjahr	7	(0,88)	2	(0,67)
Rheumaknoten	7	(0,88)	0	(0)
persistierende aktive Arthritis	8	(1)	3	(1)
schwere progressive Arthritis	7	(0,88)	3	(1)
schwere Behinderung durch Arthr.	4	(0,50)	3	(1)
Ansprechen auf ASS-Therapie	2	(0,25)	0	0

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 13 Patienten der oligoarthritischen Verlaufsform (IV) mit frühem Beginn (bis zum 6. Lebensjahr) erfaßt; davon waren 10 Mädchen und 3 Jungen. Das jüngste Kind war bei Erkrankungsbeginn 1;3 Jahre, das älteste 4;5 Jahre. Akut und schleichend beginnende Krankheitsverläufe waren etwa gleich häufig.

23 Patienten waren in die Verlaufsform V einzuordnen, hatten also eine während des Beobachtungszeitraumes persistierende Oligoarthritis und waren erst nach dem 6. Lebensjahr erkrankt. Zu dieser Gruppe gehörten 8 Mädchen und 15 Jungen. Der Erkrankungsbeginn lag zwischen 6;4 und 15;8 Jahren. Bei 20 von 23 Kindern war der Erkrankungsbeginn schleichend.

In der folgenden Tabelle sind einige eigene Ergebnisse zu den Verlaufsformen IV und V den Ergebnissen einer Arbeit von Schaller (56) gegenübergestellt. In der Arbeit von Schaller wird jedoch nicht nach frühem und spätem Beginn der Oligoarthritis unterschieden.
Bei den oligoartikulären Formen ist das Kniegelenk mit Abstand am häufigsten befallen; bei allen Kindern der früh beginnenden Verlaufsform und bei 17 von 23 Kindern (= 74 %) der spät beginnenden.
Es folgt in der Häufigkeit ein Befall der Sprunggelenke, der Hüfte, der Ellbogengelenke und der Schultergelenke jeweils asymmetrisch.
Der Befall vornehmlich der großen Gelenke ist hier hervorzuheben, der auch immer wieder in der Literatur betont wird (40;56;59;60).

Tabelle 67: Gegenüberstellung wesentlicher Aspekte bei den oligoartikulären Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) von eigenen Ergebnissen und solchen aus der Literatur (in Klammern relative Häufigkeit)

	Ergebnisse nach Schaller (56)		eigene Ergebnisse			
Verlaufsform	IV und V		IV		V	
Anzahl der Patienten	n = 46		n = 13		n = 23	
männl.:weibl.	12:34		3:10		15:8	
Kniegelenk	40	(0,87)	13	(1)	17	(0,74
Sprunggelenk	26	(0,57)	2	(0,15)	9	(0,39)
Ellbogengelenk	12	(0,26)	2	(0,15)	1	(0,04)
Zehengelenke	7	(0,15)	0	(0)	4	(0,17)
Handgelenk	4	(0,09)	1	(0,08)	4	(0,17)
Temperomandibulargelenk	4	(0,09)	0	(0)	0	(0)
HWS	2	(0,04)	1	(0,08)	0	(0)
Iliosakralgelenk	0	(0)	0	(0)	1	(0,43)
Fingergelenke	2	(0,04)	1	(0,08)	4	(0,17)
Hüftgelenke	1	(0,02)	1	(0,08)	6	(0,26)
Schultergelenk	0	(0)	1	(0,08)	3	(0,13)
Rheumaknoten	0	(0)	1	(0,08)	2	(0,09)
Hautbeteiligung	0	(0)	4	(0,31)	4	(0,17)
Iridozyklitis	12	(0,26)	2	(0,15)	2	(0,09)
RF positiv	1	(0,02)	0	(0)	2	(0,09)
ANA positiv	9	(0,20)	7	(0,54)	5	(0,22)

Während die artikulären Manifestationen im großen und ganzen miteinander übereinstimmen, kann bei den extraartikulären Symptomen festgestellt werden, daß wesentliche Differenzen bei der Haut-

beteiligung, den Rheumaknoten und den antinukleären Antikörpern zu bemerken sind, wobei die Ursache eventuell durch die geringere Fallzahl hervorgerufen wird.

Ein ganz spezielles Problem stellt die Iridozyklitis gerade bei den oligoarthritischen Verlaufsformen der juvenilen rheumatoiden Arthritis dar. Veränderungen an den Augen bei Kindern mit JRA können zwei unterschiedliche Ursachen haben. Entweder sind sie durch die Grundkrankheit bedingt und deren spezifische Manifestationsform am Auge bzw. Ausdruck einer eigenständigen Erkrankung mit starker Assoziation zu bestimmten Verlaufsformen der JRA, oder sie sind Folge der Therapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis.

Rajmann et al. fanden unter den 1129 Fällen ihres Krankengutes (Kinderklinik und Rheumakinderklinik Garmisch-Partenkirchen) 82 Patienten (7,3 %), die an einer rheumatischen Iridozyklitis erkrankt waren (51). Michels et al. fanden unter 974 Patienten mit juveniler chronischer Arthritis 90 Kinder mit einer rheumatischen Iridozyklitis (= 9,2 %) (46).
Am meisten gefährdet für eine Iridozyklitis sind nach ihren Untersuchungen Kinder mit einem mon- oder oligoarthritischen Erkrankungsbeginn und Manifestationen im Kleinkindalter, antinukleären Antikörpern und selektivem Ig-A-Mangel.
Rajmann (51) fand bei Kindern mit einer JRA ohne viszerale Symptomatik und frühem Beginn der Grundkrankheit (vor dem 5. Lebensjahr) in 18,8 % der Fälle eine Iridozyklitis. Ein präarthritischer Befall der Irodozyklitis wurde in dieser Studie bei 7 Kindern (= 8,5 %) beobachtet, in einer Studie von Godfrey (25) nur in 3 % der Fälle.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse von Rajmann (51) zur Häufigkeit der Iridozyklitis unseren eigenen gegenübergestellt.

Tabelle 68: Häufigkeit der Iridozyklitis bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis

	Angaben nach Rajmann	%	eigene Ergebnisse
viszerale Verlaufsform	19 von 439	(4,3)	0 von 8
nicht-viszerale Verlaufsform	63 von 690	(9,1)	4 von 59
Summe	82 von 1129	(7,3)	4 von 67 (6 %)

Da der Verlauf der Iridozyklitis bei der JRA häufig asymptomatisch ist, muß eine regelmäßige Untersuchung mit dem Spaltlampen-Mikroskop als Notwendigkeit angesehen werden, um gerade leichte und frühe Erkrankungsstadien zu erkennen.
In vielen Fällen verläuft die chronische Iridozyklitis mit einer gering ausgeprägten Injektion der konjunktivalen Episklera und der skleralen Gefäße. Sie ist lose assoziiert mit oligoarthritischem Verlauf und in 80 % mit ANA-Nachweis im Serum (25). Häufig läßt sich das Histokompatibilitäts-Antigen HLA-DR 5 (65) nachweisen. Im Stroma der Iris finden sich bei der mikroskopischen Untersuchung disseminierte Plasmazellen mit Russel-Körperchen und Pigmentzellen; im Zytoplasma der Stromazellen der Iris läßt sich evtl. IgM nachweisen.
Der Verlauf von Augen- und Gelenkmanifestationen ist unabhängig voneinander.
Eine Sonderstellung der Iridozyklitis bei der JRA bestätigt auch Smiley (65). Er beschreibt, daß eine Iridozyklitis wesentlich häufiger bei der JRA als bei der rheumatoiden Arthritis der Erwachsenen auftritt, bei welcher häufiger eine Keratokonjunctivitis sicca (10 - 14 %) oder eine Skleritis diagnostiziert werden kann.

Es sollen jetzt einige Gesichtspunkte über den Zusammenhang zwischen der Therapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis und durch sie bedingte Augenerkrankungen erörtert werden.

Unter der lokalen Steroidtherapie einer JRA - assoziierten Iridozyklitis kann bei (möglicherweise) genetisch prädisponierten Patienten ein Glaukom ausgelöst werden.
Bei "empfindlichen" Patienten kann eine Stereoid-Katarakt entstehen, wobei die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens von der Höhe der Steroid-Dosis abhängig ist. Die Katarakt sistiert nach Absetzen der auslösenden Medikation. Beide Augen können betroffen werden, jedoch ist der Befall nicht immer synchron. Insgesamt sollen Kinder empfindlicher sein als Erwachsene und eventuell schon nach 18-monatiger Therapie bzw. auch schon bei Dosen von weniger als 12 mg Prednisolon/d eine Katarakt entwickeln.
Deshalb sollen alle Patienten vor und während einer Kortikoidtherapie in 3- bis 6-monatigen Intervallen augenärztlich untersucht werden.
Bei der Chloroquintherapie, die bei Kindern seltener zur Anwendung gelangt, treten zwei Formen von Nebenwirkungen an den Augen auf. Zum einen eine reversible Keratopathie bei etwa 50 % der Behandelten, auch schon nach wenigen Wochen Therapiedauer, zum anderen eine irreversible Retinopathie (65).

Wie gezeigt werden konnte, stimmen die Ergebnisse dieser Studie allgemein bezüglich Einteilung, Diagnosekriterien und Einschätzung der juvenilen rheumatoiden Arthritis gut mit denen der Literatur überein; hingegen werden hinsichtlich der Prognose einige wesentliche Unterschiede deutlich. Legt man als Parameter für die Prognose der Erkrankung Invalidisierung, Amyloidose und Letalität zu Grunde, so ergibt sich folgendes:

Kölle (38)erwähnt, daß 11,7 % der Patienten mit der viszeralen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis (I) und 1,4 % derer mit einer Polyarthritis (II, III) invalide werden.
Gugler (28) gibt an, daß 10 - 15 % der Patienten mit einer juvenilen rheumatoiden Arthritis Restschäden davontragen. Die Amyloidosehäufigkeit beträgt nach Kölle (38) für die Verlaufsform I 17,9 %, für alle übrigen Verlaufsformen zusammen 2,5 %. Svantesson fand in seinem Patientengut eine Amyloidosehäufigkeit von 9 % bei der Verlaufsform I (72).
Die Letalität für die Verlaufsform I beträgt nach Kölle (38) 19,7 %, für die anderen Verlaufsformen 2,3 %. Svantesson (72) hatte in seinem Patientengut bei 33 Kindern der viszeralen Verlaufsform der juvenilen rheumatoiden Arthritis einen Todesfall. Andere Autoren (26) sprechen von 13 % Letalität beim Morbus Still (I).
Als Letalitätsfaktoren werden in der Literatur zum einen die viszerale Generalisation (Amyloidose, Carditis, Nephritis), zum anderen die Entzündungsintensität über viele Jahre verantwortlich gemacht (nach zehnjähriger Krankheitsdauer steigt die Letalität rapide) (26; 38).

In unserer Studie fanden sich weder Kinder, die an einer Amyloidose erkrankt sind, noch Kinder, die an der juvenilen rheumatoiden Arthritis und ihrer Folgekrankheiten verstorben sind. Bei nur jeweils 2 Kindern der Verlaufsformen I, II, IV und V und bei allen Kindern der Verlaufsform III (insgesamt 16 %) zeigte sich am Ende des Beobachtungszeitraumes ein sehr aktives Krankheitsbild mit hoher serologischer Aktivität und starken, artikulären Beschwerden. Die Ursache für die sich in dieser Studie abzeichnende relativ gute Prognose ist sicherlich in der geringeren Fallzahl zu sehen, zum anderen aber auch in den vergleichsweise kürzeren Beobachtungszeiträumen. Vielleicht liegt sie jedoch auch in der Tatsache begründet, daß die Einrichtung einer Rheumaambulanz die

Gewähr gibt, an juveniler rheumatoider Arthritis erkrankte Kinder bereits in einem sehr frühen Krankheitsstadium zu sehen und entsprechend gut therapeutisch auf sie eingehen zu können.
Die ungünstigere Prognosebeurteilung für die juvenile rheumatoide Arthritis durch große Rheumazentren mag durch die Tatsache begründet sein, daß diese ein vorausgewähltes, häufig schon vorbehandeltes Patientengut betreuen und sich bei ihnen auch die Behandlung schwerster Verläufe konzentriert.
Fehler und Versäumnisse während der Anfangsphase des Krankenverlaufs können auch durch diese Zentren nicht immer korrigiert werden und verschlechtern somit zusätzlich die Verlaufsprognose der Erkrankung.

Im Folgenden sollen zwei Einzelfälle aus dem Patientengut der Rheuma-Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf beschrieben werden.

Bei dem 1. Fall handelt es sich um ein Mädchen, das mit 6;3 Jahren an einer Colitis ulcerosa erkrankte. Die Diagnose wurde histologisch gesichert. Unter Glukokortikoiden wurde eine Remission erzielt. Im Verlauf der nächsten Jahre auftretende Rezidive sprachen wiederum gut auf eine Kortikoidtherapie an und es kam schließlich zu einer lang anhaltenden Vollremission. Mit 11;6 Jahren erkrankte das Kind an einer Monarthritis des linken Kniegelenkes. Die Arthritis entwickelte sich schleichend fort und auch das rechte Kniegelenk wurde schließlich von der Erkrankung befallen. 2 Jahre und 9 Monate nach Beginn der Arthritis zeigte sich eine zusätzliche Beteiligung der Handgelenke, Sprunggelenke und mehrerer Fingergrundgelenke. Der Waaler-Rose-Test sowie der Latex-Test waren anfangs negativ, aber schon einige Monate nach dem Auftreten der Arthritis konnten mit beiden Tests wiederholt hoch positive Rheumafaktor-Titer bestimmt werden (Waaler-Rose-Test 1:50, Latex-Test 1:100).

Die Patientin zeigte somit das Bild einer klassischen seropositiven rheumatoiden Arthritis.
Im Verlauf der JRA kam es zu einem erneuten Rezidiv der Colitis ulcerosa. Ein umfangreiches Therapieregime (nacheinander oder in Kombination Voltaren^{R}, Colfarit^{R}, Amuno^{R}, Felden^{R}, Rantudil^{R}, Proxen^{R}, Coxigon^{R}, Froben^{R}, Resochin^{R} und Urbason^{R}, welches wegen der Colitis ulcerosa in hohen Dosen verabreicht wurde) konnte die stark exsudative Arthritis nicht eindämmen. Es traten eine Reihe von Nebenwirkungen auf (u.a. Koliken, Übelkeit, vegetative Störungen, Obstipation, "Sonnenallergie"), wobei im einzelnen nicht zu eruieren war, inwieweit die Colitis ulcerosa mitverantwortlich dafür war. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes konnte unter Gabe von Proxen^{R}, Coxigon^{R} und Urbason^{R}, und schließlich nur noch Proxen^{R} und Urbason^{R} zumindest ein Fortschreiten der juvenilen rheumatoiden Arthritis verhindert werden und auch eine Remission der Colitis ulcerosa erzielt werden. Die letzte Untersuchung mit 15;4 Jahren zeigte eine hohe serologische Aktivität, geringe Beschwerden bezüglich der Gelenke und keine Symptome seitens der Colitis ulcerosa. Es stellt sich jetzt die Frage, inwieweit die Colitis ulcerosa die fünf Jahre später auftretende rheumatoide Arthritis in ihrer Entstehung beeinflußt hat, bzw. ob überhaupt ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Colitis ulcerosa, deren Ursache ja auch noch nicht bekannt ist, und juveniler rheumatoider Arthritis besteht.

Bei dem 2. Fall handelt es sich ebenfalls um ein Mädchen. Es erkrankte im Alter von 8;0 Jahren an einer seronegativen Polyarthritis, die zunächst unter einem Medikationsregime mit Colfarit^{R}, Voltaren^{R}, Tauredon^{R} und Urbason^{R} sehr gut therapeutisch beherrscht werden konnte. Nach Absetzen vor allem des Urbason^{R} entwickelte sich ein Rezidiv mit viszeraler Komponente, wobei eine Pankarditis mit Kardiomegalie und Perikarditis im Vordergrund stand, aber auch eine Lungenbeteiligung in Form einer beidseitigen Pneumonie mit Pleuraerguß sowie eine Hepatomegalie auftraten. Es wurden auch Antikörper gegen ds-DNS erhöht gefunden.

In diesem Zusammenhang diskutierte man einen goldinduzierten Lupus erythematodes disseminatus. Schließlich entwickelte das Mädchen auch Temperaturen von über 39°C, eine Katarakt, sowie subkutane Knötchen auf beiden Händen und über der linken Fußwurzel. Tauredon^{R} wurde daraufhin abgesetzt, und die Behandlung erfolgte weiter mit Voltaren^{R}, Amuno^{R}, Urbason^{R} und Imurek^{R}. Nach 17-monatiger Behandlung konnte eine Besserung des Krankheitsbildes erzielt und ein Rückgang der viszeralen Symptome registriert werden. Nun wurden nur noch Imurek^{R} und Rantudil^{R} verordnet. Einige Monate später kam es jedoch zu einem ausgeprägten Rezidiv der juvenilen rheumatoiden Arthritis mit hoher Krankheitsaktivität, so daß eine zusätzliche Medikation von Urbason^{R} notwendig wurde. Die Tatsache, daß die Polyarthritis nicht richtig unter Kontrolle gebracht werden konnte und ständig Rezidive auftraten, veranlaßte die behandelnden Ärzte der Universitäts-Kinderklinik, nach einem Krankheitsverlauf von nahezu 4 Jahren, einen Therapieversuch mit Cyclophosphamid (Endoxan^{R}) zu unternehmen. Nach zweimonatiger Gabe dieses Präparates erfolgte eine überraschende Remission, die auch nach Dosisreduktion anhielt. Ziel der weiteren Behandlung wird es nun sein, Endoxan^{R} durch Amuno^{R} unter Erhalt der Remission zu ersetzen.

Bei der Therapie der juvenilen rheumatoiden Arthritis ist man mit dem Einsatz immunsuppressiv- oder zytostatisch wirkender Substanzen berechtigter Weise zurückhaltend.
An der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf wurde Azathioprin (Imurek^{R}) mit der Indikation einer JRA im Erfassungszeitraum dieser Studie bei 7 Patienten angewandt. Die Erfahrung wird zeigen, ob mit dem Einsatz von Cyclophosphamid (Endoxan^{R}) ein therapeutischer Ausweg bei sonst therapieresistenten Verläufen der JRA zu erhoffen ist. In den Fällen, deren Prognose durch das Auftreten einer das Leben der Patienten bedrohenden Amyloidose verschlechtert wird, ist die erfolgreiche Behandlung mit Chlorambucil beschrieben (62).

Abschließend sei noch einmal auf die Bedeutung einer zentralen Betreuung rheumakranker Kinder durch eine spezialisierte Institution, wie sie die Rheuma-Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf darstellt, hingewiesen.
Die in vielen Fällen schwierige, für eine erfolgreiche Therapie aber möglichst frühzeitige Diagnose und Differentialdiagnose der juvenilen rheumatoiden Arthritis, sowie die oft eingreifende, durch zum Teil schwere Nebenwirkungen belastete Therapie, erfordert von dem behandelnden Arzt Erfahrungen, wie sie nur im ständigen Umgang mit an JRA leidenden Patienten erworben und vertieft werden können. Er muß dabei häufig auf ein quantitativ und qualitativ leistungsfähiges, diagnostisches Instrumentarium zurückgreifen können.
In einer Einrichtung wie der Rheumaambulanz der Universitäts-Kinderklinik stehen dem kranken Kind und seinen Eltern ständig eine oder mehrere feste Bezugspersonen zur Verfügung. Zu ihnen wird im Lauf der Betreuung eine feste Beziehung aufgebaut, die auch tragfähig genug ist, schwierige Situationen wie einen eventuell notwendigen stationären Krankenhausaufenthalt oder für das Kind unangenehme Untersuchungen gemeinsam zu meistern. Wenn die Eltern wissen, daß sie auch abends, nachts oder am Wochenende kompetenten Rat und Hilfe vom Ärzteteam der Rheumaambulanz erhalten können, ist das für sie eine Beruhigung und fördert ihre Bereitschaft zur Mitarbeit. Aus dem Vertrauensverhältnis zwischen Ärzten und Eltern heraus lassen sich häufig auch ambulant Behandlungsphasen durchführen, die sonst eine stationäre Aufnahme der Kinder erfordern würde.

Die zwei oben beschriebenen Fälle sind sicher in ihrer Entwicklung etwas ungewöhnlich. Sie zeigen aber, daß durch regelmäßige Untersuchungen und eine konsequente, alle Möglichkeiten der Behandlung ausschöpfende Therapie, die JRA unter Kontrolle gebracht werden kann und Remissionen oder zumindest Teilremissionen erzielt werden.

Oft läßt das subjektive Befinden der Kinder gar nicht auf ein Rezidivieren der JRA schließen und allein die serologische Untersuchung gibt Hinweise auf ein Rezidiv oder ein erneutes Aktivwerden der Erkrankung. Hier kann dann durch die Akute-Phase-Proteine (Haptoglobin, Coeruloplasmin, a_1-Glykoprotein, Komplementfaktoren u.a.), die regelmäßig in der Rheumaambulanz untersucht werden (siehe Untersuchungsbogen der Rheumaambulanz Düsseldorf), der momentane Aktivitätsgrad der Erkrankung festgestellt und entsprechend therapeutisch interveniert werden. Diese Möglichkeit hat beispielsweise die kinderärztliche Praxis naturgemäß nicht. Und gerade hierin besteht die große Chance, die die Rheumaambulanz ermöglicht; das Leiden der kleinen Patienten zu heilen oder zumindest deutlich zu bessern.

5. Zusammenfassung

Für die vorliegende retrospektive Studie über Klinik und Verlauf der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurden 271 Krankengeschichten von Kindern aus dem Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf bearbeitet, für die sich in den Diagnosebüchern der Ambulanz oder einer der Stationen eine der folgenden Diagnosen, Verdachtsdiagnosen oder Leitsymptome fand:

- "juvenile rheumatoide Arthritis" (bzw. eine synonyme Bezeichnung)
- "Erkrankung des rheumatischen Formenkreises"
- "unklare Gelenkbeschwerden" (bzw. "unklare Arthritis", "unklare Arthralgie" usw.)
- "unklares Fieber"

Im Beobachtungszeitraum von Anfang 1977 bis einschließlich September 1982 erfüllten von diesen 271 Kindern 67 Patienten die Diagnosekriterien der American Rheumatism Association (ARA) für eine juvenile rheumatoide Arthritis (JRA).

Die Zuordnung der 67 Patienten zu den 5 Verlaufsformen nach Schaller (56) ergab folgendes Bild:

- systemische Verlaufsform (I)..... 8 Patienten
- seronegative polyarthritische Verlaufsform (II) .....20 Patienten
- seropositive polyarthritische Verlaufsform (III) ..... 3 Patienten
- oligoarthritische Verlaufsform mit frühem Beginn (IV) .....13 Patienten
- oligoarthritische Verlaufsform mit spätem Beginn (V) .....23 Patienten

Diese Einteilung nach Verlaufsformen ermöglicht bereits bei der Erstuntersuchung den Versuch einer Beurteilung der Krankheitssituation und damit der Prognose. Allerdings mußten im Verlauf mehrfach Patienten anderen Verlaufsformen zugeordnet werden, was bei einer Einteilung nach "onset-subtypes" die von der EULAR (75) und ARA (12) empfohlen wird und Vergleichbarkeit verschiedener Studien ermöglicht, nicht notwendig wird. Für den einzelnen Patienten und seine Behandlung ist aber die Verlaufsform-Einteilung sicherlich praktikabler und für den behandelnden Arzt ergiebiger.

Bekanntlich gibt es für die Diagnose oder Verlaufsformeneinteilung der juvenilen rheumatoiden Arthritis keine beweisenden Laborparameter. Trotzdem lassen sich durch die Bestimmung von IgM-Rheumafaktoren, antinukleären Antikörpern und HLA - B 27 bestimmte Risikogruppen charakterisieren.
Die Akute-Phase-Proteine, und hier vor allem das C - reaktive Protein, sind Aktivitätsparameter, die bereits vor Beginn erneuter Gelenkbeschwerden oder länger als diese nachweisbar sind und eine Therapieindikation geben können.

Die medikamentöse Therapie sollte sich auf Acetylsalicylsäure, Indometacin, Diclofenac und Aureothiomalat stützen. Im untersuchten Patientengut wurden oftmals bei gleicher applizierter Dosis pro kg Körpergewicht oder pro m^2 Körperoberfläche erhebliche Schwankungen der Salizylat-Serumspiegel beobachtet. Regelmäßige Serumspiegelkontrollen sollten deshalb unter der Therapie vorgenommen werden, um Intoxikationen oder scheinbare "Therapieversager" zu vermeiden.
Steroide beeinflussen den Krankheitsverlauf nicht nachhaltig positiv, sind aber gerade bei Kindern mit erheblichen Nebenwirkungen belastet und sollten nur kurzfristig bei sonst nicht beherrschbaren vitalen Gefährdungen der Patienten eingesetzt werden.

Bezüglich der Prognose der Erkrankung differieren die Ergebnisse dieser Studie erheblich von den in der Literatur gemachten Angaben. Todesfälle oder eine Amyloidose wurden nicht beobachtet. Nur sehr wenige Patienten entwickelten im Rahmen der Arthritis dauernde, die Funktion wesentlich einschränkende Gelenkschäden.

Von den in dieser Hinsicht beurteilbaren 62 Patienten wiesen am Ende des Beobachtungszeitraumes 25 eine Vollremission (oder Heilung) und weitere 28 eine Teilremission auf. Damit nahmen mehr als 4/5 der Fälle einen günstigen Verlauf. Früh- und spätbeginnende oligoarthritische Verlaufsformen (IV und V) haben eine günstige Prognose; der Nachweis von IgM-Rheuma-

faktoren bei gesicherter juveniler rheumatoider Arthritis scheint mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert zu sein, da bei allen 3 Patienten dieser Studie der Krankheitsverlauf kaum zu beeinflussen war, schwerste Schäden an den Gelenken auftraten und vor allem Lungenfunktionsstörungen als Zeichen einer viszeralen Mitbeteiligung auftraten.

Die insgesamt relativ günstige Prognosetendenz der Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis in dieser Studie läßt sich durch das wenig selektierte Patientengut und eine konsequente ambulante Betreuung der Patienten unter Einbeziehung der Akute-Phase-Protein-Bestimmung als zusätzliche Hilfe bei der Planung und Kontrolle der Therapie erklären.

6. Literaturverzeichnis

1 Alarcón-Segovia, D.
Laffón, A.
Alcocer-Varela, J.
Probable depiction of juvenile arthritis by Sandro Botticelli.
Arthritis Rheum 26 (1983), 1266.

2 Albert, E.
HLA-Faktoren und Erkrankungen im Kindesalter.
Monatsschr Kinderheilkd 131 (1983), 667.

3 Ansell, B.M.
Wood, P.H.
Prognosis in juvenile chronic polyarthritis.
Clin Rheum Dis 2 (1976), 397.

4 Ansell, B.M.
Juvenile chronic polyarthritis.
Arthritis Rheum 20 (1977), 176.

5 Ansell, B.M.
Zitiert nach: O. Butenandt: Pädiatrische Probleme in der Rheumatologie (Kongreßbericht über Symposium und Vorträge auf dem 9. Europäischen Kongreß für Rheumatologie, 2.-8. September 1979 in Wiesbaden).
Fortschr Med 97 (1979), 1778.

6 Bardfeld, R.
Havelka, S.
Die Stellung der Goldtherapie im Behandlungsplan der juvenilen rheumatoiden Arthritis.
Kinderarztl Prax 43 (1975), 536.

7 Behrend, T.
Die Epidemiologie der chronischen Polyarthritis.
Niedersächs. Ärzteblatt 43 (1970), 203.

8 Belart, W.
Therapie und Rehabilitation rheumatischer Krankheiten.
In: Belart, W. (Hrgb.): Rheumatismus in Forschung und Praxis, Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1969.

9 Bolt, W.
Schölmerich, P.
Präventivmedizinische Gesichtspunkte bei inneren Krankheiten.
In: Gross, R., Schölmerich, P. (Hrgb.): Lehrbuch der Inneren Medizin, 5. Aufl., Schattauer, Stuttgart-New York 1977, S. 1185.

10 Brewer, E.J.
Current proposed revision of JRA criteria.
Arthritis Rheum (Suppl. 2) 20 (1977), 195.

11 Brewer, E.J.
Nonsteroidal antiinflammatory agents.
Arthritis Rheum 20 (1977), 513.

12 Brewer, E.J.
Bass, J.C.
Cassidy, J.T.
Duran, B.S.
Fink, Ch. W.
Jacobs, J.C.
Markowitz, M.
Reynollds, W.E.
Schaller, J.
Stillmann, J.S.
Wallace, St. L.
Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis.
Bull Rheum Dis 23 (1972/73), 712.

13 Brewer, E.J.
Rossen, R.D.
Giannini, E.H.
Plasma exchange in selected patients with juvenile rheumatoid arthritis.
Pediatrics 98 (1981), 194.

14 Calabro, J.J.
Marchesano, J.M.
The early natural history of juvenile rheumatoid arthritis.
Med Clin North Am 52 (1968), 567.

15 Cornil, M.V.
Memoire sur les coincidences pathologiques du rheumatisme articulaire chronique.
Mem Soc Biol (Paris) 4 (1864), 3.

16 Debendetti, C.
Tretbar, H.
Corrigan, J.J.
Gold therapy in juvenile rheumatoid arthritis.
Ariz Med 33 (1976), 373.

17 Diamantberger, M.S.
Du rheumatisme noueux (polyarthrite déformante) chez les enfants.
Thèse pour le doctorat en medicine, Lecroisnier et Babe Livraires Editeurs Paris (1890).

18 Döring, E.
Taubert, M.
Schmitz, H.H.
Zur Goldtherapie der Rheumatoid-arthritis im Kindesalter.
Kinderarztl Prax 43 (1975), 258.

19 Dolgopolowa, A.V.
Besjarina, V.P.
Aleksejev, L.S.
Lepskaja, E.S.
Dmitrova, N.A.
Isajeva, L.A.
Jakovleva, A.A.
Kostjurina, G.N.
Speranskij, A.A.
Rusakova, M.S.
Savickaja, V. JA.
Gordejev, G.I.
Zvanija, M.A.
Bardfeld, R.
Dostal, S.
Havelka, S.
Středa, A.
Zvarova, E.
Novak, VL.
Wilkoszewski, E.
Stankevicz-Michnewicz, E.F.
Szymanska-Jagiello, W.
Erarbeitung einheitlicher diagnostischer Kriterien für die juvenile Rheumatoid-Arthritis.
Dt Gesundh - Wesen 31 (1976), 1306.

Wojtik, T.
Rudkowska-Zak, L.
Bojkinov, I.
Lorenz, K.
Oppermann, J.

20 Eigler, E.
Behandlungsproblem: Rheumatoide Arthritis - Die heutigen Kenntnisse über die D- Penicillamin-Therapie.
Ärztliche Praxis 25 (1973), 1472.

21 Fassbender, H.G.
Zitiert nach:
Wird Rheuma nicht ernst genommen?
Selecta 42 (1979), 3709.

22 Gilliland, B.C.
Mannik, M.
Rheumatoid Arthritis.
In: Isselbacher, K.J.Adams, R.D., Braunwald, E., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D. (Hrgb.):
Harrison`s principles of internal medicine, 9. Aufl., Mc Graw-Hill, New York 1980, S. 1872.

23 Glass, D.
Litvin, D.
Wallace, K.
Chylack, L.
Garovoy, M.
Carpenter, C.B.
Schur, P.H.
Early-onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen-DRw5, iritis, and antinuclear antibody.
J Clin Invest 66 (1980), 426.

24 Glass, D.
Iritis, antinuclear antibodies, HLA and pauciarticular onset in juvenile rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 23 (1980), 680.

25 Godfrey, W.A.
Lindsley, C.B.
Cuppage, F.E.
Localization of IgM in plasma cells in the iris of a patient with iridocyclitis and juvenile rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 24 (1981), 1195.

26 Göbel, U.
Harnack, G.-A. von
Juvenile chronische Arthritis.
In: Harnack, G.-A. von (Hrgb.); Therapie der Krankheiten des Kindesalters, 2. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980, S. 279.

27 Gran, J.T.
Husby, G.
Thorsby, E.
HLA DR antigens and gold toxicity.
Ann Rheum Dis 42 (1983), 63.

28 Gugler, E.
Lanzeittherapie der juvenilen chronischen Polyarthritis.
Schweiz Rundschau Med (Praxis) 68 (1979), 1287.

29 Harth, M.
Gold salts for rheumatoid arthritis.
Drug Therapy 4 (1975), 162.

30 Hartmann, F.
Erkrankungen der Gelenke.
In: Gross, R., Schölmerich, P. (Hrgb.): Lehrbuch der Inneren Medizin, 5. Aufl., Schattauer, Stuttgart-New York 1977, S. 963.

31 Herrmann, J.M.
Schonecke, O.W.
Rheumatoide Arthritis und Weichteilrheumatismus.
In: Uexküll, T. von (Hrgb.): Lehrbuch der Psychosomatischen Medizin, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1979, S. 658.

32 Hinkel, G.K.
Korth, G.
Lorenz, K.
Salizylatbedingte toxische Hepatosen bei Kindern.
Das Deutsche Gesundheitswesen 32 (1977), 1642.

33 Hövels, O.
Rheumatische Erkrankungen.
In: Harnack, G.-A. von (Hrgb.): Kinderheilkunde, 5. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980, S. 183.

34 Høyeraal, H.M.
Førre, Ø. T.
Dobloug, J.H.
Kåss, E.
Thorsby, E.
HLA - antigens in patients with juvenile rheumatoid arthritis.
Scand J Rheumatol (Suppl) 33 (1980),19.

35 Hofmann, K.W.
Moderne Aspekte in der Therapie rheumatischer Erkrankungen.
Therapiewoche 31 (1981), 2957.

36 Hußmann, H.
Hachmeister, U.
Panarteriitis nodosa oder Kawasaki-Disease.
Med Welt 30 (1979), 1715.

37 Jacobs, J.C.
HLA-B 27 associated spondylarthritis in children.
Arthritis Rheum 25 (1980), 695.

38 Kölle, G.
Rheuma Forum 4 Die juvenile rheumatoide Arthritis und das Still-Syndrom.
Braun, Karlsruhe 1975.

39 Kölle, G.
Juvenile rheumatoide Arthritis und verwandte Kollagenkrankheiten.
Monatsschr Kinderheilkd 124 (1976), 779.

40 Krüger, K.
Schattenkirchner, M.
Die seronegativen Spondarthritiden.
Akt Rheumatol 6 (1981), 162.

41 Künzer, W.
Juvenile chronische Arthritis.
Klinikarzt 9 (1980), 655.

42 Laaksonen, A.-L.
Yrjänä, T.
Die Dosierung der Salizylatpräparate bei juveniler Rheumatoidarthritis.
Kinderarztl Prax 43 (1975), 263.

43 Levinson, J.E.
Balz, G.P.
Bondi, S.
Gold therapy.
Arthritis Rheum 20 (1977), 531.

44 Mäkelä, A. - L.
Zitiert nach: O. Butenandt: Pädiatrische Probleme in der Rheumatologie (Kongreßbericht über Symposium und Vorträge auf dem 9. Europäischen Kongreß für Rheumatologie, 2.-8. September 1979 in Wiesbaden).
Fortschr Med 97 (1979), 1778.

45 Mäkelä, A.-L.
Yrjänä, T.
Mattila, M.
Dosage of salicylates for children with juvenile rheumatoid arthritis.
Acta Paediatr Scand 68 (1979), 423.

46 Michels, H.
Schuchmann, L.
Truckenbrodt, H.
Renz, N.
Die rheumatische Iridocyclitis im Kindesalter - Differenzierung nach klinischen und immunologischen Aspekten.
Klin Padiatr 194 (1982), 104.

47 Nolte, R.
Rieger, Chr. H.L.
Die juvenile rheumatoide Arthritis.
Pädiat Prax 26 (1982), 519.

48 Overhoff, H.
Forth, W.
Arzneistoffe zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen.
Deutsches Ärzteblatt 76 (1979), 1231.

49 Phaer, T.
The boke of chyldren, London (1545).
Zitiert nach: Bywaters, E.G.L.:
The history of pediatric rheumatology.
Arthritis Rheum (Suppl) 20 (1977), 145.

50 Prognos AG (Basel)
Zitiert nach: Meissner, G.:
Hat wirklich jeder dritte Rheuma?
Der Kassenarzt 21 (1981), 1695.

51 Rajmann, E.
Steidler, J.
Kölle, G.
Stoeber, E.
Iridozyklitis bei Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom.
Med Klin 68 (1973), 1548.

52 Rister, M.
Baumeister, K.
Gravert, U.
Gladtke, E.
Superoxide-dismutase deficiency in rheumatoid arthritis.
Lancet (1978 I), 1094.

53 Rossor, E. Takayasu`s arteritis as a differential diagnosis of systemic juvenile chronic arthritis. Arch Dis Child 54 (1979), 798.

54 Schaller, J.G. Kupfer, C. Wedgwood,R.J. Iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 44 (1969), 92.

55 Schaller, J.G. Wedgwood, R.J. Pruritus associated with the rash of JRA. Pediatrics 45 (1970), 296.

56 Schaller, J. Wedgwood, R.J. Juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 50 (1972), 940.

57 Schaller, J.G. Juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 20 (1977), 165.

58 Schaller, J.G. Corticosteroids in JRA. Arthritis Rheum 20 (1977), 537.

59 Schaller, J.G. The diversity of JRA. Arthritis Rheum 20 (1977), 52.

60 Schaller, J.G. The seronegative spondylarthropathies of childhood. Clin Orthop 143 (1979), 76.

61 Schmidt, R.E. Zur Hepatotoxizität durch Acetylsalicylsäure (Leser-Zuschrift). Dtsch Med Wochenschr 107 (1982), 398.

62 Schuchmann, L. Michels, H. Renaud, M. Renz, K. Die Amyloidose - eine gefürchtete Folgekrankheit der juvenilen chronischen Arthritis (JCA). Klin Padiatr 193 (1981), 67.

63 Schuchmann, L. Albert, E.D. Truckenbrodt, H. Differenzierung der juvenilen chronischen Arthritis (ICA) mit Hilfe immunologischer Parameter und klinischer Kriterien. Monatsschr Kinderheilkd 131 (1983), 656.

63a Schuchmann, L.
Albert, E.D.
Michels, H.
Renz, K.
Differenzierung der juvenilen chronischen Arthritis (JCA) - Diagnostische Bedeutung der HLA-Assozialtionen.
Klin Padiatr 196 (1984), 355.

64 Schulz, L.Cl.
Einleitung des Chairman.
In: Otte, P. (Hrgb.): Gelenkdestruktion bei Polyarthritis, Steinkopff, Darmstadt 1981, S.3.

65 Smiley, W.K.
Some ocular changes in adult and juvenile rheumatoid arthritis.
In: Symposia Medica Hoechst 11: Organic manifestations and complications in rheumatoid arthritis, Schattauer, Stuttgart 1976, S. 257.

66 Still, G.F.
On a form of chronic joint disease in children.
Med Chir Trans (London) 80 (1897), 47.

67 Stillmann, J.S.
Clinical characteristics and classification of JRA.
In: Jayson, M.I.V. (Hrgb.): Still`s disease - Juvenile chronic arthritis, Academic Press, London 1976.

68 Stoeber, E.
Rheumatische Erkrankungen.
In: Wiskott, A., Betke, K., Künzer, W. (Hrgb.): Lehrbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1977.

69 Stoeber, E.
Chronische rheumatische Arthritiden: Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen.

70 Stoeber, E.
Kölle, G.
Juvenile chronische Arthritis.
In: Mathies, H. (Hrgb.): Handbuch der Inneren Medizin, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978.

71 Svantesson, H.
Marhaug, G.
Haeffner, F.
Scoliosis in children with juvenile rheumatoid arthritis.
Scand J Rheumatol 10 (1981), 65.

72 Svantesson, H.
Åkesson, A.
Eberhardt, K.
Elborgh, R.
Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset.
Scand J Rheumatol 12 (1983), 139.

73 Wagenhäuser, F.J.
Frühdiagnostik rheumatischer Erkrankungen.
Diagnostik 16 (1978), 369.

74 Wahn, V.
Jürgens, H.
Schwamborn, D.
Schlenker, M.
Göbel, U.
Differentialdiagnose kindlicher Gelenkbeschwerden.
Fortschr Med (im Druck).

75 Wood, P.H.N.
Special meeting on: Nomenclature and classification of arthritis in children.
In: Munthe, E. (Hrgb.): The care of rheumatic children, Eular, Basel 1978, S. 47.

Juvenile rheumatoide Arthritis

Diagnose: Erkrankungsbeginn:
Patient: Diagnose-Datum:
Geb. Datum: Therapie-Beginn:
Therapie-Ende:

systemischer Befall am:

Monarthritis am: Stadium/am I II III IV V

Oligoarthritis am: Stadium/am I II III IV V

Polyarthritis am: Stadium/am I II III IV V

Fieber bis °C intermittierend/kontinuierlich von bis

Herz: ZNS:

Lunge: Niere:

Serosa: Haut:

Leber: Hämatopoese:

Milz: Auge:

Waaler-Rose-Titer am: /1: Latex-RF-Titer am: /1:

7 S RF am:

ANA am: Titer: 1: Muster:

ds-DNS-AK: ENA:

HLA-Typisierung:

AST: Tine-Test:

Knochenmark: Katecholamine:

Diagnostische Eingriffe

Art	Datum	Resultat

Therapie

Art/Medikament	von	bis	Ergebnis

Bemerkungen:

Letzte Unters.: Ergebnis:

Juvenile rheumatoide Arthritis

Patient: Geb.-Datum: Blatt-Nr.:

Unters.-Datum:				Bemerkung
Untersucher:				
Therapie				
Nebenwirkungen				
Methyl-Pred.i.a.				
Krankengymnastik				
Orthopäd.Betr.				
Befinden				
Fieber				
Gelenkschmerzen				
Exanthem				
Schule/Spiel/Appet.				
Gehstrecke				
Morgensteifigkeit				
Treppensteigen				
Müdigkeit/Stimmung				
Gewicht				
Größe				
Klinischer Befund				
Gelenke				
subcutane Knoten				
Temperatur				
Hauterscheinungen				
Leber				
Milz				
Lymphknoten				
Herz				
Lunge				
HNO-Bereich				
Puls/RR				
Zusatz-Unters.				
Augen-Konsil				
EKG/Echo				
EEG				
Rö.-Thorax				
Rö.				
Lungenfunktion				

Laboruntersuchungen bei JRA

Blatt-Nr.

Datum					
BSG					
CRP					
Hb/HT/Reti					
Leuko					
Diff.					
Thrombo					
Urin-Eiweiß					
Urin-Kammer					
Harnstoff-N					
Kreatinin					
Ges.-Eiweiß					
Elektrophorese					
Fe/Cu					
EBK					
Transferrin					
Ferritin					
GOT/GPT					
g-GT					
LDH					
aPH					
CK					
Waaler-Rose-Test					
Latex-Test					
a_2-Makrogl.					
ANA					
ds-DNS-AK					
C3c/C3-PA					
C4					
CH100/CH50					
Coeruloplasmin					
Haptoglobin					
a_1-Glykoprotein					
dir.Coombs-Test					
Immunglobulin					
AST/Anti-DNAse B					
Aspirinspiegel					
Virusserlogie					
spez.bakt.Bef.					

J R A

(Rötung: R Schwellung: S Ruheschmerzen: D Kontraktur: K Bewegungsschmerz: B)

Datum:.....

Gelenk	Bewegung	normal	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.
Schulter:	Beugung	0 - 180								
	Streckg.	0 - 60								
	Addukt.	0 - 75								
	Abdukt.	0 - 180								
	Innenrot.	0 - 90								
	Außenrot.	0 - 90								
Ellenbogen:	Streckg.	0								
	Beugung	0 - 150								
Handgelenk:	Streckg.	0 - 70								
	Beugung	0 - 80								
	Ulnarfl.	0 - 30								
	Radialfl.	0 - 20								
Finger:	Beugung Grundgel.	0 - 90								
	Mittel-	0 - 100								
	Endgel.	0 - 80								
	Streckg. Grundgel.	0 - 45								
	Mittel-	0								
	Endgel.	0								
	Abdukt.	0 - 20								
Hüfte:	Beugung	0 - 120								
	Streckg.	0 - 30								
	Addukt gestreckt	0 - 35								
	Abdukt gestreckt	0 - 45								
	Innenrot. gestreckt	0 - 45								
	Außenrot. gestreckt	0 - 45								
Knie:	Streckg.	0								
	Beugung	0 - 135								
Knöchel:	Plantar-flexion	0 - 50								
	Dorsal-flexion	0 - 20								
Fuß:	Pronat.	0 - 20								
	Supinat.	0 - 30								
Wirbelsäule Hals:	Beugung	0 - 38								
	Streckg.	0 - 38								
	Seitenbg.	0 - 43								
	Drehung	0 - 45								
Brust:	Beugung	0 - 85								
	Streckg.	0 - 30								
	Seitenbg.	0 - 30								
	Drehung	0 - 35								
Lenden:	Beugung	0 - 85								
	Streckg.	0 - 30								
	Seitenbg.	0 - 30								
	Drehung	0 - 35								

Gelenkumfänge

Zusammenfassung (Abstract)

Für die vorliegende Studie über Klinik und Verlauf der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurden 271 Krankengeschichten der Universitätskinderklinik Düsseldorf bearbeitet.
Im Beobachtungszeitraum von Anfang 1977 bis September 1982 erfüllten von diesen 271 Kindern 67 Patienten die Diagnosekriterien der American Rheumatism Association (ARA).
Die Zuordnung erfolgte nach den fünf Verlaufsformen nach Schaller.
Es gibt für die Diagnose oder Verlaufsformeneinteilung der juvenilen rheumatoiden Arthritis zwar keine beweisenden Laborparameter, jedoch lassen sich durch die Bestimmung von IgM - Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper und HLA - B27 Risikogruppen charakterisieren.
Die medikamentöse Therapie sollte sich auf Acetylsalicylsäure, Indometacin, Diclofenac und Aureothiomalat stützen. Steroide sind nur indiziert bei vitaler Gefährdung der Patienten.
Die Prognose ist im Vergleich zu Angaben in der Literatur insgesamt günstiger. Todesfälle oder eine Amyloidose wurden nicht beobachtet. Etwa 80% der Fälle nahm einen positiven Verlauf und kam entweder zu Voll- oder Teilremission.
Die insgesamt relativ günstige Prognosetendenz der Patienten mit juveniler rheumatoiden Arthritis in dieser Studie läßt sich durch das wenig selektierte Patientengut und durch eine konsequente ambulante Betreuung der Kinder in der Universitätskinderklinik Düsseldorf erklären.

gez.:
Referent: Prof. Dr. Göbel

Wir bedanken uns bei Herrn Prof. Dr. U. Göbel
für die Überlassung des Themas und seine
freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung.

L E B E N S L A U F

Michael Dasbach

1955	Am 26.4.1955 wurde ich als 1. Kind der Eheleute Walter Dasbach und seiner Frau Irene, geb. Schulz, in Duisburg geboren.
1962	Einschulung in die kath. Volksschule am Schildberg in Mühlheim a.d. Ruhr
1966	Ostern, Staatliches Gymnasium in Mühlheim a.d. Ruhr
1973	Einschulung in das Städtisch - Neusprachliche Luisengymnasium in Mühlheim a.d. Ruhr
1976	Juni, Abitur
1976	Juli, 9 Monate Grundwehrdienst
1977	Mit dem SS 1977 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
1979	März, Ärztliche Vorprüfung
1982	Oktober, Praktisches Jahr im Evangelischen Krankenhaus Bethesda zu Duisburg
1983	April, Eheschließung
1983	31. Oktober, Ärztliche Prüfung
1983	8. Dezember, Approbation
1984	Restlichen Grundwehrdienst abgeleistet als Truppenarzt
1984	September, Aufnahme einer Assistenzarztstelle in der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin im Elisabeth - Krankenhaus zu Bochum

L E B E N S L A U F

Klaus Fieber

1952 Am 7.7.1952 wurde ich als 4. Kind der Eheleute Josef Fieber und seiner Frau Maria, geb. Siegel, in Geseke geboren.

1959 Einschulung in die kath. Knabenschule in Geseke

1964 Besuch der Droste - Rose - Realschule in Lippstadt

1971 Oktober, Absolvierung einer dreijährigen Krankenpflegerausbildung im St. Alexiuskrankenhaus zu Neuss

1974 Von Oktober 1974 bis Januar 1976 leistete ich den Zivildienst im kinderpädagogischen sowie krankenpflegerischen Bereich.

1976 Von Februar 1976 bis Dezember 1977 arbeitete ich als Op- Krankenpfleger in der Orthopädischen Universitätsklinik Düsseldorf.

1976 Besuch des Erzbischöflichen Abendgymnasiums zu Neuss

1978 Dezember, Abitur

1978 Dezember, Eheschließung

1979 Mit dem SS 1979 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf

1981 März, Ärztliche Vorprüfung

1984 März, Praktisches Jahr in den Städtischen Krankenanstalten zu Krefeld

1985 20. Mai, Ärztliche Prüfung

1985 16. September, Approbation

1985 Oktober, Aufnahme einer Assistenzarztstelle in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin im Krankenhaus Mönchengladbach - Neuwerk